OXYDATIONS- UND ELIMINIERUNGSREAKTIONEN AM DIAZOMETHAN-ADDUKT VON BIS-α-NAPHTHOCHINON

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
AXEL ZEECK
aus Rummelsburg/Pom.

Göttingen 1966

Oxydations - und Eliminierungsreaktionen

am Diazomethan-Addukt von Bis-α-naphthochinon

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Axel Zeeck
aus Rummelsburg/Pom.

Göttingen 1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

D 7

Referent: Professor Dr. H. Brockmann

Korreferent: Professor Dr. W. Lüttke

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1966

Die vorliegende Arbeit wurde im Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen in der Zeit von September 1963 bis Dezember 1965 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Brockmann durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer
Herrn Professor Dr. Hans Brockmann,
danke ich für die sehr interessante
Aufgabenstellung und für die groß-
zügige Förderung meiner Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

A. Einleitung

I. Allgemeines 1

II. Problemstellung 2

B. Die oxydativ-hydrolytische Spaltung der C-9—C-9a- und C-9'—C-9'a-Bindung im Diazomethan-Addukt VIII von Bis-α-naphthochinon

I. Das Bis-[4-benzoyl-(2'-carboxy-) 1H-pyrazolyl-(5)] (XV) als Oxydationsprodukt

a) Darstellung und Isolierung 5

b) Die Strukturaufklärung 8

c) Chemische Umsetzungen 22

II. Das Diazomethan-Addukt des 2-Phenyl-α-naphthochinons als Modellsubstanz 32

III. Zum Mechanismus der Oxydationsreaktion

a) Die oxydativ-hydrolytische Spaltung von C-C-Bindungen 39

b) Die Rolle des Kaliumhexacyanoferrats(III) bei der Oxydation 43

c) Addukt VIII unter Luftausschluß 46

C. Eliminierungsreaktionen am Diazomethan-Addukt VIII von Bis-α-naphthochinon

I. Thermische Eliminierung von Stickstoff 48

II. Der Abbau durch elektrophile Agentien

a) Der Abbau in saurem Medium 52

Seite

b) Die partielle Eliminierung von Stickstoff als Konkurrenzreaktion 54

c) Der Abbau unter acetylierenden Bedingungen 60

d) Der Abbau-Mechanismus als Fragmentierung (1.4-Eliminierung) 64

D. Zusammenfassung der Ergebnisse 71

IR- und NMR-Spektren 74

Beschreibung der Versuche 81

Literaturverzeichnis 103

Digitized by the Internet Archive
in 2026

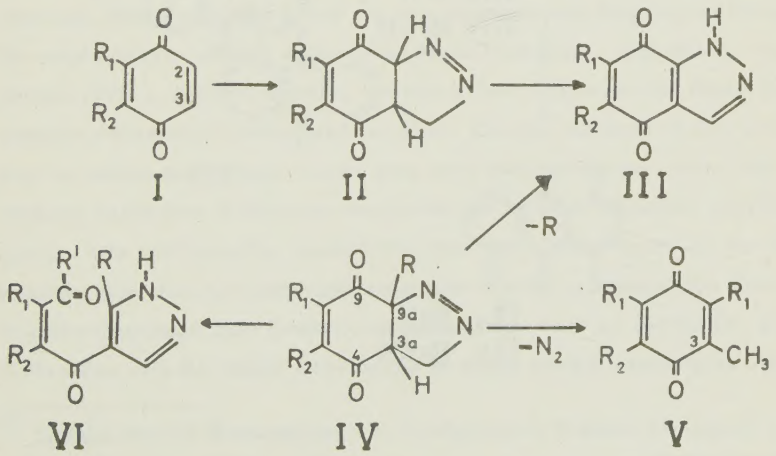
https://archive.org/details/IA41544307_0009

Theoretischer Teil

A. Einleitung

I. Allgemeines

Bei Anlagerung von Diazomethan an die freie Doppelbindung eines 1.4-Chinons (I) entsteht Addukt II, das als 2.3-Dihydrochinon gegen Oxydationsmittel sehr empfindlich ist und sich leicht in das energieärmere Indazol-Derivat III überführen läßt [1]. Trägt Chinon I in 2-Stellung einen Substituenten, bildet sich zwar auch leicht ein Diazomethan-Addukt (IV), jedoch verhindert der Substituent die Aromatisierung zu III. Schon lange ist bekannt, daß Addukte vom Typ IV beim Erwärmen leicht Stickstoff verlieren [2, 3, 4]. Dabei wird durch die Spaltung der C-9a-N-Bindung die Ausbildung eines mesomeriestabilisierten Systems im Molekül ermöglicht, es entsteht ein 3-Methyl-1.4-chinon (V). Geht man davon aus, daß Reaktionen an Addukt IV dann am meisten begünstigt sind, wenn sich in ihrem Verlauf durchkonjugierte Ringsysteme

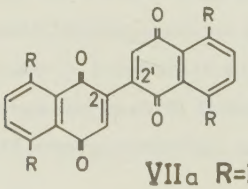


bilden können, so ergeben sich neben der bekannten Stickstoff-Eliminierung zwei weitere Reaktionswege: 1. Der Substituent —R wird abgespalten, es entstehen Indazol-Derivate (III), oder 2. die C-9-C-9a-Bindung wird gelöst, dabei aromatisiert sich der Heteroring, zu erwarten sind Pyrazol-Derivate (VI).

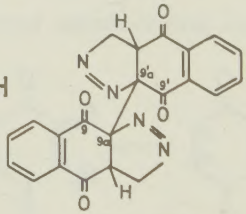
Die Stabilisierung eines Diazomethan-Adduktes nach Weg 1 ist in den letzten Jahren von H. Brockmann und Mitarbeitern [5, 6, 7] bei Untersuchungen an Bis-α-naphthochinon-Derivaten aufgefunden worden. Die selektive Spaltung einer C-C-Bindung in einem Diazomethan-Addukt nach Weg 2 war zu Beginn der Arbeit unbekannt.

II. Problemstellung

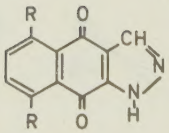
a) Bis-α-naphthochinon (VIIa) [x] reagiert an beiden Chinonringen in



VIIa R=H
VIIb R=OH



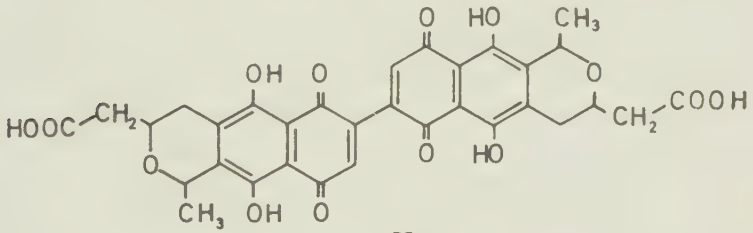
VIII



IXa R=H
IXb R=OH

[x] Systematische Bezeichnung : Bis-[naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]

1.3-dipolarer Cycloaddition mit Diazomethan. H. Brockmann, K. van der Merwe und A. Zeeck [7] konnten zeigen, daß im entstehenden Addukt VIII die C-9a-C-9'a-Bindung durch Oxydation in alkalischem Medium gespalten wird, dabei entstehen zwei Moll. mesomeriestabilisiertes Naphthindazolchinon-(4.9) (IXa) [x]. Analog lassen sich Binaphthazarin (VIIb) und der rote Streptomyces-Farbstoff Actinorhodin (X), ein Binaphthazarin-Derivat, zu IX b bzw. einem IXb-Derivat abbauen [5,8]. Der Naturstoff lieferte einheitliche Abbauprodukte in über 50-proz. Ausbeute, dadurch war bewiesen worden, daß er aus zwei Molekülhälften gleicher Struktur und Konfiguration aufgebaut ist [9].



X

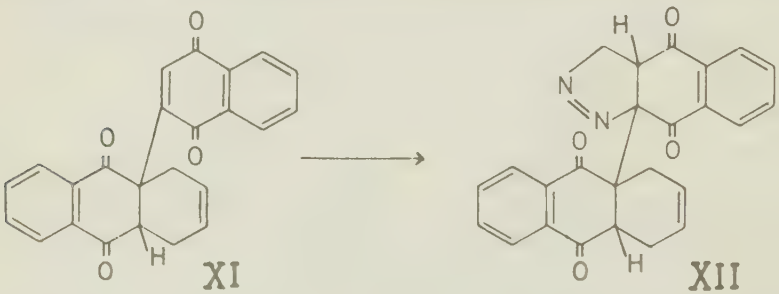
Auffallend bei diesem Abbauverfahren war, daß die Ausbeute an monomeren Spaltprodukten stark von den Oxydationsbedingungen abhing. Es sollte daher bei der einfachsten Modellsubstanz, dem Bis-α-naphthochinon (VIIa), geklärt werden, welche Nebenreaktionen für diese Unterschiede verantwortlich zu machen sind. Tiefere Einsicht in den Ablauf des Oxydationsprozesses würde man erst dann gewinnen, wenn sich weitere definierte Substanzen isolieren und in ihrer Struktur aufklären ließen. Die vorliegenden Untersuchungen dazu waren auch für die Diskussion über den Anwendungsbereich des Abbauverfahrens von Interesse. Bei Überlegungen zum Reaktionsmechanismus kam es darauf an, alle bisherigen und die neuen Ergebnisse in einen Zusammenhang zu stellen.

---

x) Systematische Bezeichnung: 4.9-Dihydro-4.9-dioxo-1H-benz[f] indazol

b) Beim Actinorhodin (X) war gezeigt worden, daß sich sein gelbes Diazomethan-Addukt schon bei Raumtemperatur rasch in das rote 3.3'-Dimethyl-actinorhodin umwandelt [9]. Addukt VIII sollte Bedingungen unterworfen werden, die auch bei ihm eine selektive Spaltung der C-9a-N- und C-9'a-N-Bindungen möglich machen.

c) K. H. Schulmeyer [10] erhielt durch Anlagerung von einem Mol Butadien an Bis-α-naphthochinon (VIIa) Verbindung XI, welche an die noch freie Chinondoppelbindung Diazomethan addiert. Addukt XII löste sich mit gelber Farbe in wäßrigem Alkalihydroxyd und war auch in Anwesenheit von Luftsauerstoff längere Zeit beständig. Erst nach Ansäuern der Reaktionslösung mit Salzsäure erfolgte ein rascher Zerfall in IXa und Anthrachinon-Derivate. Die Ausbeuten der Abbauprodukte lagen bei 50-70% d. Th.



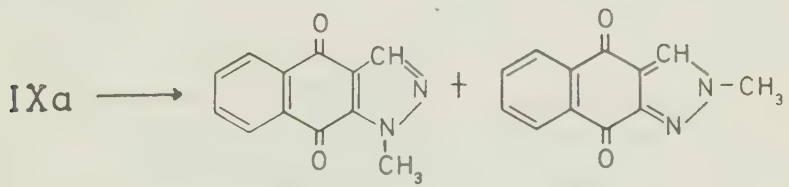
Diese Versuche erweiterten das bisher nur für Addukte vom Typ VIII beschriebene Abbauverfahren auch auf asymmetrische Addukte von Bis-α-naphthochinon. Die Spaltung der beiden Molekülhälften sollte hier nach einem anderen Mechanismus verlaufen, zumal ein oxydativer Abbau in alkalischem Medium nicht mehr stattfand. In diesem Zusammenhang war zu prüfen, wie sich das symmetrische Diazomethan-Addukt VIII in Gegenwart von Säuren verhält. Dabei sollte geklärt werden, 1. ob ein Abbau zu IXa überhaupt erfolgt, 2. welche Nebenreaktionen ablaufen können und 3. ob ein Reaktionsverlauf sich soweit sicherstellen läßt, daß Rückschlüsse auf die Anwendbarkeit auch dieses Abbauverfahrens möglich sind.

B. Die oxydativ-hydrolytische Spaltung der C-9—C-9a- und C-9'—C-9'a-Bindung im Diazomethan-Addukt von Bis-α-naphthochinon

1. Das Bis-[4-benzoyl-(2'-carboxy-)1H-pyrazolyl-(5)] (XV) als Oxydationsprodukt

a) Darstellung und Isolierung

Eine Suspension von Bis-α-naphthochinon (VIIa)[11] in äthanol- und wasserfreiem Chloroform reagiert mit ätherischem Diazomethan innerhalb von fünf Minuten zum Addukt VIII, das in der Lösung für weitere Reaktionen zur Verfügung steht. Mit wäßrigem Alkalihydroxyd ließ VIII sich leicht ausschütteln, dabei schlug die Farbe der Alkaliphase unter Sauerstoffaufnahme von gelbbraun nach braungrün bis olivgrün um und wurde schließlich gelb. Aus dem mit Salzsäure ausgefällten und mit Diazomethan nachmethylierten Reaktionsprodukt erhielt man IXa in 56-proz. Ausbeute in Form seiner beiden N-Methyl-Derivate (XIIIa und XIIIb)[7, 12]. Dazu chromatographierte man das Methylierungsprodukt an Fluoreszenz-Kieselgel in Chloroform. Die schneller wandernde Zone enthielt reines XIIIa (Schmp. 181°), die langsamer wandernde dagegen war ein Substanzgemisch, aus dem im Hochvakuum XIII b (Schmp. 312°) absublimierte. Es verblieb in ca. 20-proz. Ausbeute ein bräunlicher Sublimationsrückstand, der sich farblos beim Erwärmen in Alkali löste. Nach Zusatz von alkalischer Dithionitlösung änderte sich die Farbe nicht, es konnte daher kein IXa-Derivat vorliegen, da diese intensiv gefärbte Küpen bilden.



XIIIa XIIIb

Bei der Oxydation in alkalischer Lösung mit Wasserstoffperoxyd entstanden 72% d. Th. an IXa, während die Ausbeute des Nebenproduktes unter 5% d. Th. sank. Offenbar verläuft die Reaktion in zwei Richtungen, und allein das Oxydationsmittel entscheidet darüber, welche Richtung bevorzugt eingeschlagen wird. Bestätigt wurde diese Annahme durch den Einsatz von Kaliumhexacyanoferrat (III) bei der Reaktion. Man erhielt nur noch 15% d. Th. an IXa, während die Ausbeute der unbekannten Substanz auf über 50% d. Th. anstieg (s. Tabelle 1). Diese ließ sich am besten auf folgendem Weg abtrennen: Aus dem mit Säure ausgefällten und mit Diazomethan nachbehandelten Oxydationsprodukt (es wird dadurch in Chloroform löslich) sublimierten XIIIa und XIIIb im Hochvakuum bei 150° quantitativ ab. Nach Chromatographie des Sublimationsrückstandes an saurem Fluoreszenz-Kieselgel aus Chloroform konnte das gesuchte Oxydationsprodukt als farblose, kristallisierte, sublimierbare Verbindung vom Schmp. 269-270° in 51-proz. Ausbeute erhalten werden.

Medium	Reagens	Ausb. [% d.Th.]	
		N-Methyl-naphthindazol-chinon-(4.9) (XIIIa, XIIIb)	Verbindung B (Bispyrazol-dimethylester) (XVIa)
4 n NaOH	$K_3[Fe(CN)_6]$	15	51
2 n NaOH	O_2 (Luft)	56	2o
2 n NaOH	H_2O_2	72	5

Tabelle 1

Ausbeute an bekannten Substanzen bei der Reaktion von Addukt VIII in wäßrigem Alkalihydroxyd in Gegenwart verschiedener Oxydationsmittel (IXa wurde jeweils in Form seiner N-Methyl-Derivate isoliert).

Beim Auffinden der für die Darstellung dieser Substanz besten Bedingungen diente als grobes Maß die Farbe der Alkaliphase während der Oxydation. Sobald diese sich beim Ausschütteln von VIII aus der Chloroformphase intermediär grün färbte, war mit Sicherheit IXa als Hauptprodukt entstanden. In Anwesenheit von reichlich Kaliumhexacyanoferrat(III) wurde die Alkaliphase anfänglich blutrot und verblaßte dann bis zu einem schmutzigen Gelbton. Man erhielt überwiegend das neue Oxydationsprodukt. Ferner zeigte sich, daß mit 2-4 n Alkalihydroxyd die besten Ausbeuten erzielt wurden (s. Tabelle 2). Niedere Normalität reichte offenbar nicht aus, um Addukt VIII quantitativ ins Alkali zu überführen, es verblieb viel Substanz in der Chloroformphase. Bei höherer Normalität sanken die Ausbeuten ebenfalls. Die An-bzw. Abwesenheit von Luftsauerstoff spielte dagegen keine Rolle, bei ausreichender Menge Kaliumhexacyanoferrat(III) im Alkali konnte keine Sauerstoffaufnahme gemessen werden.

Normalität der NaOH	Reaktion durchgeführt unter	Ausb. [% d.Th.]	
		N-Methyl-naphthindazol-chinon-(4.9) (XIIIa, XIIIb)	Verbindung B (Bispyrazol-dimethylester) (XVIa)
0.2 n	N_2	29	15
1 n	Luft	21	37
2 n	Luft	12	47
4 n	Luft	15	51
4 n	N_2	13	48
6 n	Luft	16	43

Tabelle 2

Bedingungen für die Oxydation von Addukt VIII in wäßrigem Alkalihydroxyd mit Kaliumhexacyanoferrat(III).

Es war somit gelungen, die Oxydationsreaktion von VIII in wäßrigem Alkalihydroxyd zu steuern. Bevor sich Überlegungen zum Mechanismus anschließen konnten, sollte zuerst die Struktur der neuen Verbindung aufgeklärt werden.

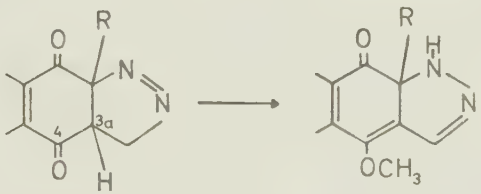
b) Die Strukturaufklärung

Erste Vermutungen gingen dahin, daß die neue Substanz (im Folgenden mit B bezeichnet) ein Chinonsystem, evt. auch in seiner Dihydro-Form enthält. Dies konnte jedoch ausgeschlossen werden: 1. von der Farbe her (farblos statt gelb), 2. aufgrund der glatten Löslichkeit in warmem Alkali (dabei verändert sich die Farbe der Lösung auch nach Zusatz von Oxydationsmitteln nicht) und 3. von der negativen Probe mit alkalischer Dithionitlösung her, bei der schon Naphthochinone gefärbte Küpen liefern.

1. Die Elementaranalyse

Die Elementaranalyse von B lieferte Werte, die auf $C_{12}H_{8-10}N_2O_3$ (Mol.-Gew. 228-230) als kleinste Summenformel paßten. Eine gerade Zahl von Stickstoffatomen konnte man bei Berechnungen zu Grunde legen, weil Diazomethan-Addukte in Folgereaktionen entweder N_2 verlieren oder beide N-Atome im Molekül behalten. B enthält danach zwei oder, wenn die C-9a-C-9'a-Bindung erhalten blieb, vier N-Atome. Die Methoxylbestimmung lieferte überraschenderweise Werte für eine Methoxygruppe pro Mol.-Gew.-Einheit 228-230. Dies wurde zuerst damit erklärt[9], daß sich die Carbonylgruppe in 4- bzw. 4'-Stellung mit dem Wasserstoffatom an C-3a bzw. C-3'a enolisiert habe unter gleichzeitiger Verschiebung eines Wasserstoffatoms im Heteroring. Die entstehende OH-Gruppe wäre dann mit Diazomethan methyliert und die Enolimin-Struktur dadurch stabilisiert worden (XIVa und XIVb).

Als kleinste Summenformel ergäbe sich $C_{12}H_{9-10}N_2O_2$. Die Differenz zu den gefundenen Werten entspricht genau einem Sauerstoffatom. Die Analysenzahlen konnten also die anfänglich vermutete Struktur nicht bestätigen, auch war nicht zu entscheiden, ob B monomer oder dimer zu formulieren sei.



XIVa XIVb

2. Die funktionellen Gruppen

Erste Hinweise auf funktionelle Gruppen lieferte das IR-Spektrum von B, aufgenommen in Kaliumbromid (s. Tabelle 3, Seite 20). Eine Absorption bei 3077/cm (3.25 μ) stammt von stark chelierten NH- oder OH-Gruppen. Eine scharfe Bande bei 1647/cm (6.07 μ) befindet sich im Bereich von Ketoncarbonyl-Valenzschwingungen. Die niedrige Wellenzahl deutet entweder auf Konjugation in einem Chinonsystem hin, was aufgrund der chemischen Befunde ausgeschlossen werden konnte, oder auf eine Carbonylgruppe, die zu zwei aromatischen Systemen benachbart steht [x]. Eine zweite intensive Bande bei 1727/cm (5.79 μ) liegt für eine Keton-carbonylgruppe bei zu hoher Wellenzahl. Eher konnte man hinter dieser Absorption eine Carbomethoxygruppe vermuten, die dann allerdings aufgrund ihrer für diese Gruppen sehr niedrigen Wellenzahl auch zu einem aromatischen System konjugiert stehen müßte. Eine Carbomethoxygruppe würde den gefundenen Methoxylwert erklären und den Platz für das gegenüber einem Enol-imin-äther XIVb zusätzlich vorhandene

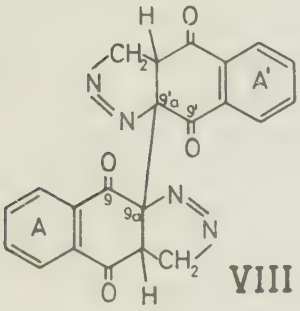
x) Die Carbonylbande von Benzophenon-Derivaten liegt bei Wellenzahlen kleiner als 1670/cm (5.99 μ)[13], für 3-Benzoyl-pyrazol-Derivate findet man Werte zwischen 1665-1640/cm (6.01-6.10 μ) [14]

Sauerstoffatom festlegen.

Zum Beweis löste man B in warmem 2 n wäßrigen Alkalihydroxyd. Nach Ansäuern fiel eine farblose Substanz aus, die sich in 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-lösung unter Gasentwicklung leicht löste und keinen Methoxylwert mehr lieferte. Beim Titrieren mit methanolischem Natriumhydroxyd in wäßrigem Dimethylsulfoxyd erhielt man eine Titrationskurve, die in ihrer Form der der Benzoesäure sehr ähnlich war. Es errechnete sich ein Äquivalentgewicht von 216 ± 2, was mit der aus den Analysenzahlen ermittelten kleinsten Mol.-Gew.-Einheit (215-216) sehr gut übereinstimmte. Im IR-Spektrum (s. Tabelle 3, Seite 20) findet sich eine breite Absorption mit mehreren kleinen Maxima zwischen 3077-2475/cm (3.25-4.04 μ). Die gegenüber B in diesem Bereich zusätzlichen Banden bei so niedriger Wellenzahl sind charakteristisch für Valenzschwingungen von Säure-OH-Gruppen, die intermolekular starke Wasserstoffbrücken ausbilden [15]. [Weitere Banden: 1706/cm (5.86 μ), CO-Säure; 1626/cm (6.15 μ), CO-Keton]. Die drei Sauerstoffatome in B lagen damit in ihren Funktionen als zu Aromaten konjugierte Carbonyl- und Carbomethoxygruppe fest. Die Absorption bei 3077/cm gehörte dann zu einer NH-Gruppe.

Beim Abbau von VIII zu Naphthindazolchinon-(4.9) (IXa) muß die C-9a—C-9'a-Bindung entkoppelt werden, erst dann können sich beide Molekülhälften zu energieärmeren Chinonen stabilisieren. Bei rein theoretischen Überlegungen, wie die funktionellen Gruppen in B aus VIII entstanden sein könnten, sollte man aus energetischen Gründen davon ausgehen, daß bei jeder Reaktion zuerst die Bindungen an den asymmetrischen C-Atomen in 9a- bzw. 9'a-Stellung angegriffen werden. Nur dadurch entstehen unter Energiegewinn mesomeriestabilisierte Ringsysteme. Neben der schon aufgeklärten Abbaureaktion [7] ergeben sich zwei weitere Reaktionswege: 1. Entkopplung der C-9a—N- und C-9'a—N-Bindung mit anschließender Stickstoffabspaltung und 2. Entkopplung der Bindung zwischen C-9a bzw. C-9'a und dem benachbarten Carbonyl-C-Atom. Der erste Weg war auszuschließen, da B noch Stickstoff enthält. Der zweite erklärt

zwanglos die Bildung der Carboxygruppe aus dem Carbonylfragment. Mit Diazomethan entsteht der Methylester B. Nicht entscheiden konnte man aufgrund dieser Überlegungen, ob nicht etwa in Addukt VIII zuerst die C-9a—C-9'a-Bindung gelöst wird und dann anschließend noch eine C—C-Bindung zwischen einer der Carbonylgruppen und dem Fünfring oder dem Benzolring (im ganzen vier Möglichkeiten pro Molekülhälfte). Der Energiegewinn durch die Aromatisierung des Heterorings wäre auch auf diesem Weg gewährleistet, nur müßten pro Molekülhälfte 1,5 C—C-Bindungen gespalten werden, was gegenüber anderen Reaktionen ungünstiger erscheint. Es lief auf die Frage hinaus, ob die für B gefundene kleinste Summenformel richtig war oder verdoppelt werden mußte. Dies zu klären gelang auf indirektem Weg zunächst mit Hilfe der Protonenresonanz-Spektroskopie.



VIII

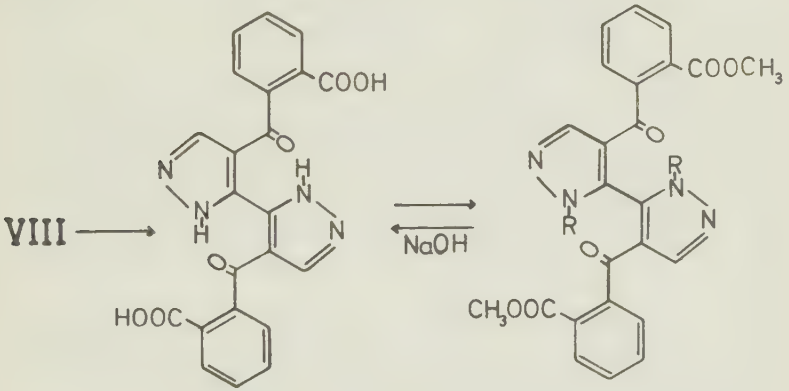
3. Das NMR-Spektrum des N-Diacetates :

B ist in allen organischen Solventien so wenig löslich, daß kein vollständiges NMR-Spektrum aufgenommen werden konnte. Es ließ sich jedoch mit Acetylchlorid in ein Acetat verwandeln, das sich in Deuterochloroform sehr gut löste. Die Analysenzahlen dieser Verbindung gaben Werte für eine verseifbare Acetylgruppe pro Mol.-Gew.-Einheit. Im IR-Spektrum (s. Tabelle 3, Seite 20) liegt im Bereich von OH- und NH-Valenzschwingungen keine Bande mehr, dafür tritt neben den Absorptionsmaxima für die Carbonyl-(1669/cm, 5.99 μ) und die Carbomethoxygruppe (1724/cm, 5.80 μ) eine Acetatbande bei 1751/cm (5.71 μ) auf. Es ist danach das N-Acetat einer Verbindung mit einer NH-Gruppe pro Mol.-Gew.-Einheit entstanden.

Das NMR-Spektrum dieses Acetates (s. Tabelle 4, Seite 30) zeigt bei τ = 7.20 und τ = 6.23 zwei Singuletts (relative Intensität jeweils 3), die einer N-Acetyl- und einer Methoxylgruppe zuzuordnen sind, wodurch die bisherigen Ergebnisse bestätigt werden. Bei τ = 2.40 und τ = 2.03 liegen zwei Gruppen von Signalen in Multiplettform, die nach Lage und Intensität vier aromatischen Protonen entsprechen. Da in Addukt VIII (Seite 11) den mit A und A' bezeichneten Benzolringen vier (zusammen acht) aromatische Wasserstoffatome angehören und anzunehmen ist, daß die Benzolringe unter den milden Oxydationsbedingungen nicht angegriffen werden, sollten im aromatischen Bereich des NMR-Spektrums irgendwelcher Oxydationsprodukte — wenn überhaupt — Signale für mindestens vier (oder acht) Protonen wiederkehren. Diese werden auch gefunden, danach trägt der zugehörige Benzolring zwei o-ständige Substituenten, wie es schon in Addukt VIII der Fall war. Das Singulett bei τ = 1.69 (relative Intensität 1) kann aufgrund seiner isolierten Lage bei so niedriger Feldstärke der CH-Gruppe eines Pyrazolrings zugeordnet werden [16]. Dieses Signal ist nur möglich, wenn aus mindestens einem der beiden heterocyclischen Fünfringe in Addukt VIII ein Pyrazolring entsteht. Dabei wird das gefundene Wasserstoffatom am C-3-Atom stehen und noch vom Diazomethan herstammen. Da keine Aufspaltung dieses Signals und keine weiteren Protonensignale auftreten, müssen die beiden anderen C-Atome des zugehörigen Pyrazolrings substituiert sein.

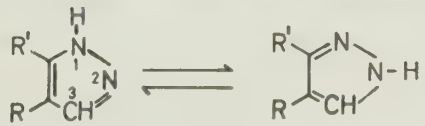
Aus allen bisherigen Überlegungen und Ergebnissen erscheinen folgende Schlußfolgerungen möglich : B enthält einen Pyrazol- und einen Benzolring, die über eine Carbonylgruppe miteinander verbunden sind. Der zweite Substituent am Benzolring ist die Carbomethoxygruppe, sie steht in o-Stellung und somit der Carbonylgruppe räumlich benachbart. Da weitere Wasserstoffatome oder Substituenten für das dritte C-Atom im Pyrazolring fehlen, müssen zwei Pyrazolringe an dieser Stelle miteinander verknüpft sein. In Addukt VIII wurde nur die C-9—C-9 a - und

die C-9' —C-9'a-Bindung gelöst, Verbindung B ist als Bis-[4-benzoyl-(2'-carbomethoxy-) 1 H-pyrazolyl-(5)] (XVIa) mit der Summenformel $C_{24}H_{18}N_4O_6$ und dem Mol.-Gew. 458 zu formulieren. Beim Verseifen entsteht die Bispyrazol-dicarbonsäure XV, beim Acetylieren das N-Di-acetat XVIb. Die Angaben der relativen Intensitäten im NMR-Spektrum des Acetats sind danach zu verdoppeln (ebenso bei anderen Derivaten von XV oder XVIa). Da für jeweils zwei Gruppen nur ein Signal gefunden wurde, sollten diese Gruppen in gleicher Umgebung stehen und die beiden Molekülhälften somit gleiche Struktur haben.



XV XVIa R=H
b R=Ac

Nicht geklärt werden konnte, welches N-Atom der Pyrazolringe in XVIa bzw. XVIb den Wasserstoff bzw. die Acetylgruppe trägt. Prinzipiell gibt es bei unsymmetrisch substituierten Pyrazol-Derivaten zwei tautomere Formen der allgemeinen Formel XVII und XVIII. Ein derartiges Gleich-



XVII XVIII

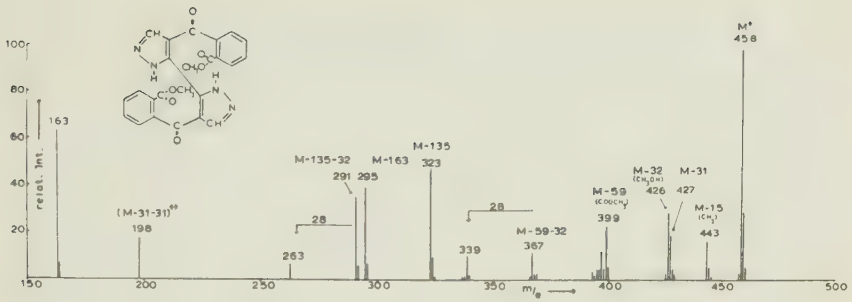
gewicht muß auch für XVIa postuliert werden. Bei der Acetylierung werden die Pyrazolringe in ihrer Struktur jedoch festgelegt, 1- und 2-Acetate sind zu erwarten. Die 1-Stellung der Acetylgruppen in XVI b ist hypothetisch. Bei XVIa scheint durch einen Befund im Massenspektrum die 1-Stellung der Wasserstoffatome wahrscheinlich.

4. Das Massenspektrum

Den endgültigen Beweis für die vorgeschlagene Struktur von XVI a lieferte das Massenspektrum (s. Abbild. 1). Das Molekül-Ion bei m/e 458 entscheidet eindeutig, daß die aus den Analysenzahlen ermittelte kleinste Summenformel zu verdoppeln ist. Die Ionen bei M-15 und M-31 entstehen durch Abspaltung eines Methyl- und eines Methoxylradikals. Das Fragment bei m/e 427 (M-31) verliert leicht weiter Kohlenmonoxyd (M-31-28), so daß aus dem Molekül-Ion zusammengefaßt eine Methoxycarbonylgruppe (M-59) abgespalten wurde. Gemeinsam mit anderen Ergebnissen bestätigt dieses Fragmentierungsschema die Anwesenheit einer aromatischen Carbomethoxygruppe.

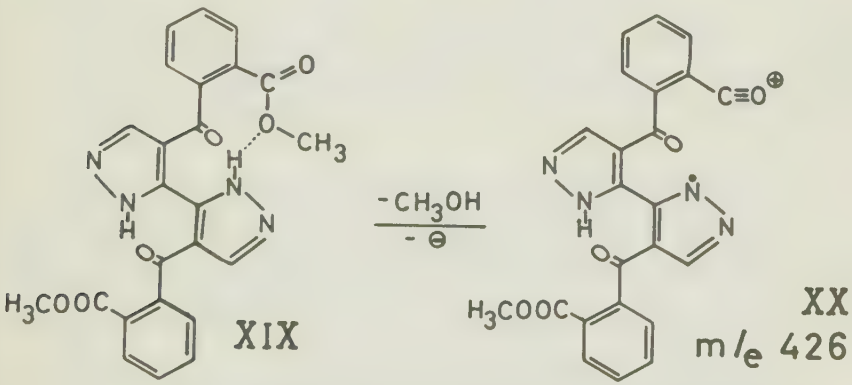
Wichtige Hinweise auf die Struktur des Moleküls lassen sich aus dem Peak bei m/e 426 gewinnen, der durch Eliminierung von Methanol aus dem Molekül-Ion (M-32) entsteht. Nach Untersuchungen von F. W. McLafferty [17] ist hierfür häufig ein Wasserstoff liefernder Substituent in unmittelbarer Nähe der Carbomethoxygruppe verantwortlich ("Ortho-Effekt"). Solche Substituenten enthält XVIa nicht, und aromatische sowie Pyrazol-C-Wasserstoffatome scheiden als H-Donatoren aus, weil entstehende Fragmente sich nicht genügend stabilisieren können. Danach kommt als Partner bei der Methanol-Eliminierung allein die NH-Gruppe eines der Pyrazolringe in Frage. Die Elektronenverteilung in diesen Ringen lockert die N—H-Bindung, ein entstehendes Ion ist mesomeriestabilisiert.

Betrachtungen am Dreiding-Modell von XVIa zeigen, daß eine Carbomethoxygruppe nur zu der NH-Gruppe des Pyrazolrings der anderen



Abbild. 1 Massenspektrum von Bis-[4-benzoyl-(2'-carbomethoxy-) 1H-pyrazolyl-(5)] (XVIa)

Molekülhälfte durch Drehung um Einfachbindungen in Nachbarschaft gelangen kann. In der Gasphase sollte das Molekül sich durch Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen NH-Gruppe und Methoxyl-Sauerstoffatom vororientieren (XIX), die Abspaltung von Methanol wäre so energetisch begünstigt (Fragment XX).



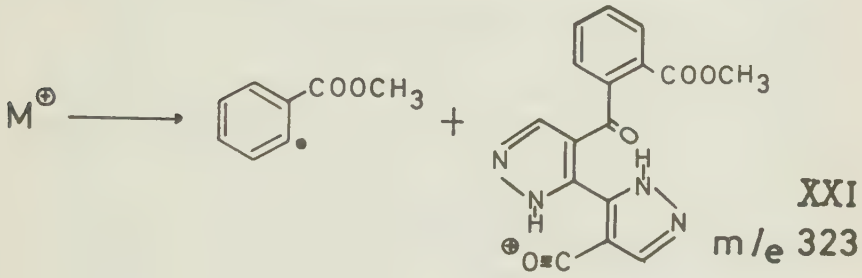
Postuliert man für die Methanol-Eliminierung eine Wechselwirkung mit der NH-Gruppe, so ist Voraussetzung dafür, daß diese mit der Carbomethoxygruppe in räumlich benachbarte Lage kommt. Möglich wird dies nur, wenn der Pyrazolring das Wasserstoffatom in 1-Stellung trägt

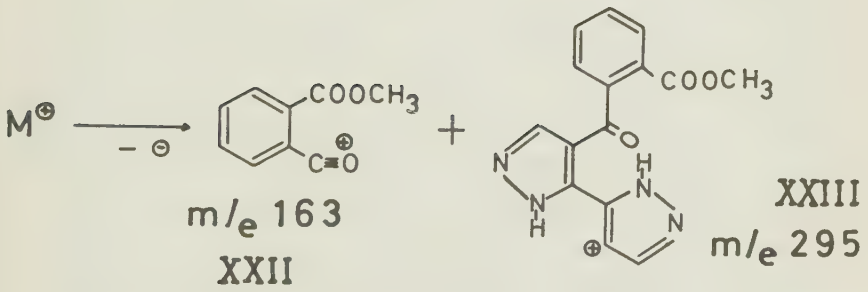
und wenn das C-Atom des Diazomethans die Chinondoppelbindungen im Bis-α-naphthochinon (VIIa) in 3- und 3 -Stellung angegriffen hat. Das letzte Ergebnis ist für die Struktur der Reaktionsprodukte, die aus Addukt VIII hervorgehen, von großer Wichtigkeit, weil die Richtung der Anlagerung des Diazomethans bisher nur durch Analogieschluß aus der Struktur anderer Diazomethan-Addukte [7] bewiesen worden war. Die bisherige Formulierung von Addukt VIII wird durch diesen massenspektrometrischen Befund bestätigt (s. auch Kap. B/II).

Im Massenspektrum von XVIa treten ferner Ionen auf, die durch das Einsetzen von Fragmentierungsreaktionen an verschiedenen Stellen im Molekül entstanden sind. Dazu muß eine Verbindung aus in sich stabilen Teilstücken aufgebaut sein, und die Bindungen, an denen eine Fragmentierung erfolgt, sollten genügend weit voneinander entfernt liegen, damit jeder Molekülteil sich allein stabilisieren kann. Bei XVIa war eine derartige Fragmentierung zu erwarten, sie konnte durch die Zuordnung einiger Bruchstücke mittlerer Häufigkeit bestätigt werden. Das Ion bei m/e 367 entsteht aus dem Molekül-Ion durch gleichzeitiges Abspalten von Methanol und einer Methoxycarbonylgruppe (M-32-59). Dieses Fragment verliert leicht Kohlenmonoxyd und liefert ein Ion der Masse 339 (M-59-32-28). Der Verlust von zwei Methoxylradikalen führt zu einem doppelt geladenen Ion $(M-31-31)^{++}$ bei m/e 198, dem die doppelte Masse (396) zukommt.

Die Fragmente mit der nach dem Molekül-Ion größten Häufigkeit bilden sich durch Spaltung der C–C-Bindung an einer der Carbonylgruppen, die jeweils die beiden aromatischen Systeme verbinden. Wird die Bindung zwischen Benzolring und Carbonylgruppe gelöst (Abspaltung eines Benzoesäuremethylester-radikals), tritt Ion XXI bei m/e 323 (M-135) auf. Zerbricht die Bindung zwischen Pyrazolring und Carbonylgruppe, können sich beide Fragmente als Ionen stabilisieren. Man beobachtet Peaks starker Intensität bei m/e 295 (M-163) und bei m/e 163 (M-295) [Fragmente XXII und XXIII]. Durch diese Zuordnung wird bestätigt, daß

der Benzolring die Carbomethoxygruppe als Substituenten trägt. Das Ion der Masse 291 entsteht durch Abspaltung von Methanol und dem Benzoesäuremethylester-radikal aus dem Molekül-Ion (M-135-32), nachfolgende Eliminierung von Kohlenmonoxyd führt zum Peak bei m/e 263 .





Damit sind alle im Massenspektrum von XVIa auftretenden Ionen großer und mittlerer Häufigkeit im Massenbereich größer als m/e 150 durch ein Fragmentierungsmuster zugeordnet worden. Zur vorgeschlagenen Struktur ergeben sich keine Widersprüche.

5. Intra-und intermolekulare Wasserstoff-Brückenbindungen

Die Bispyrazol-dicarbonsäure XV enthält sowohl Donator- als auch Acceptorgruppen für Wasserstoff-Brückenbindungen. Die vorhandenen physikalischen Daten des vorliegenden Verbindungstyps wurden daraufhin

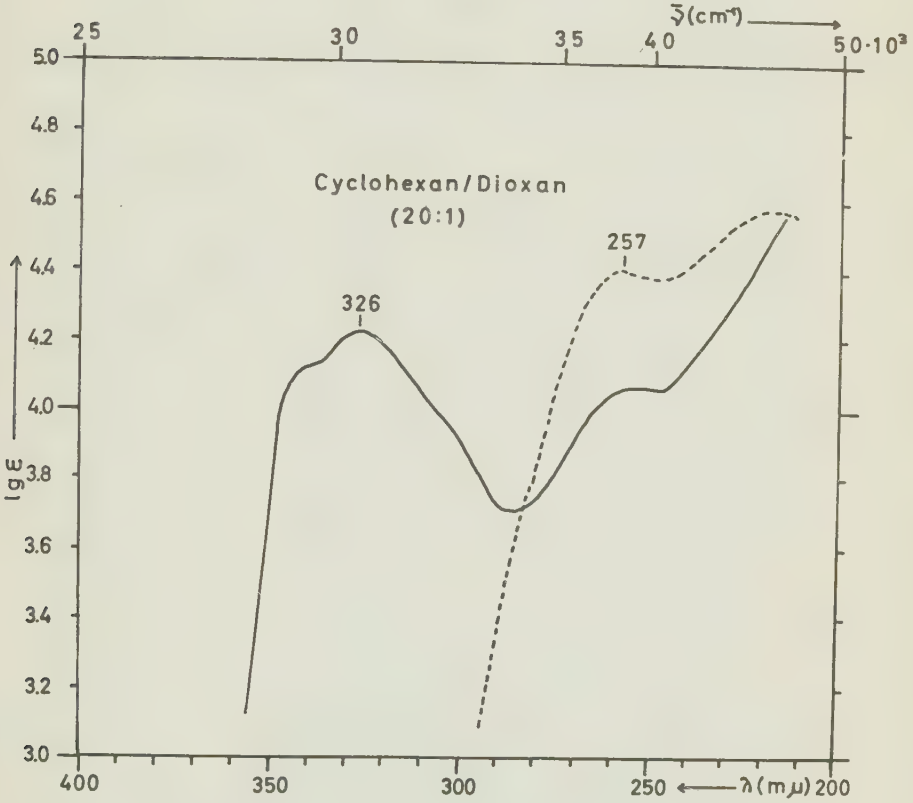
überprüft, ob sich Hinweise auf eine Sekundärstruktur gewinnen lassen.

Die Pyrazolringe tragen ihr N-Wasserstoffatom entweder am N_1- oder am N_2-Atom. Betrachtungen am Dreiding-Modell von XVIa zeigen, daß die Pyrazol-N_1H-Gruppe der einen Molekülhälfte und die Keton-carbonylgruppe der anderen sich durch Drehung um Einfachbindungen räumlich nahe kommen. Man kann mit der Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen diesen Gruppen rechnen (Siebenring). Eine derartige Verklammerung der beiden Molekülhälften aber zwingt die aromatischen Ringsysteme und die Carbonylgruppen in eine Ebene, es wird dadurch eine Konjugation der π-Elektronen über das ganze Molekül ermöglicht. Der Gewinn an Mesomerieenergie sollte diese Sekundärstruktur begünstigen und das tautomere Gleichgewicht der Pyrazolringe ganz auf die Seite der 1H-Verbindung verschieben.

Im Absorptions-Spektrum von XVIa (s. Abbild. 2, Seite 19) liegt das langwelligste Maximum mit 326 mμ (ε = 16840) für Pyrazolderivate bei abnorm hoher Wellenlänge. Nach Acetylierung der beiden NH-Gruppen ist dieses Maximum verschwunden, die erste Absorptionsbande von XVIb tritt bei 257 mμ (ε = 15118) auf. Die fehlende Verklammerung und die sperrigen Acetylgruppen bewirken, daß die Molekülhälften sich um die 5.5'-Bindung gegeneinander verdrehen. Eine Konjugation der π-Elektronen über diese Bindung ist stark vermindert, die Mesomerieenergie nimmt ab, die Anregungsenergie für n-π^*- und π-π^*-Übergänge vergrößern sich. Die kurzwellige Verschiebung der ersten Absorptionsbande wird verständlich. Die fehlenden Wasserstoffbrücken und die sterische Abschirmung des Moleküls durch die Acetylgruppen können auch als Grund dafür angesehen werden, daß das Diacetat XVIb in Benzol oder Chloroform sehr viel besser löslich ist als XVIa.

Einen weiteren Hinweis auf Wasserstoff-Brückenbindungen der geschilderten Art liefern die Valenzschwingungsbanden der beteiligten Gruppen im IR-Spektrum. ν_{NH} mit 3077/cm (3.25 μ) und ν_{CO} mit 1647/cm (6.07 μ) liegen bei für diese Gruppen sehr niedriger Wellenzahl.

Nach Acetylierung der NH-Gruppen verschiebt sich die Carbonylbande auf 1669/cm (5.99 μ) und stimmt in ihrer Lage mit der Keton-carbonyl-absorption des 2-Benzoyl-benzoesäuremethylesters (XXVIIIa) überein. Es erscheint energetisch wenig begünstigt, daß in XVIa



Abbild. 2 Absorptionsspektren in Cyclohexan/Dioxan

——————— Bis-[4-benzoyl-(2'-carbomethoxy-) 1H-pyrazolyl-(5)] (XVIa)

- - - - - - - N-Diacetat (XVIb) von XVIa

	ν_{OH} , ν_{NH}	ν_{CO} γ-Lactol	ν_{CO} Acetat	ν_{CO} Säure Ester	ν_{CO} Keton
2-Benzoyl-benzoesäuremethylester, XXVIIIa	-----	-----	-----	5.82 (1718)	6.00 (1667)
Pseudo-Methylester, XXVIIIb	-----	5.65 (1770)	-----	-----	-----
Bispyrazol-dicarbonsäure, XV	3.25-4.04	-----	-----	5.86 (1706)	6.15 (1626)
Pseudo-Tetraacetat, XXX	-----	5.59 (1789)	5.72 (1748)	-----	-----
Bispyrazol-dimethylester, XVIa	3.25 (3077)	-----	-----	5.79 (1727)	6.07 (1647)
Bispyrazol-N-diacetat, XVIb	-----	-----	5.71 (1751)	5.8o (1724)	5.99 (1669)
Pseudo-Dimethylester (roh), XXIX	-----	5.59 (1789)	-----	-----	-----
Lacton XXXI (Reduktion Zn/NaOH)	3.02 (3311)	-----	-----	5.7o (1754)	-----
Cyclischer Äther XXXVI (Redukt. $LiAlH_4$)	3.o7 (3257)	-----	-----	-----	-----
Hexaacetat XXXVIII	-----	-----	5.75 (1739)	-----	-----
Pyrazol-(5-phenyl-)carbonsäure, XLVIII	3.1o (3226)	-----	-----	5.79 (1727)	6.22 (1608)
Pyrazol-(5-phenyl-)methylester, XLIXa	2.99 (3345)	-----	-----	5.76 (1736)	6.09 (1642)

Tabelle 3

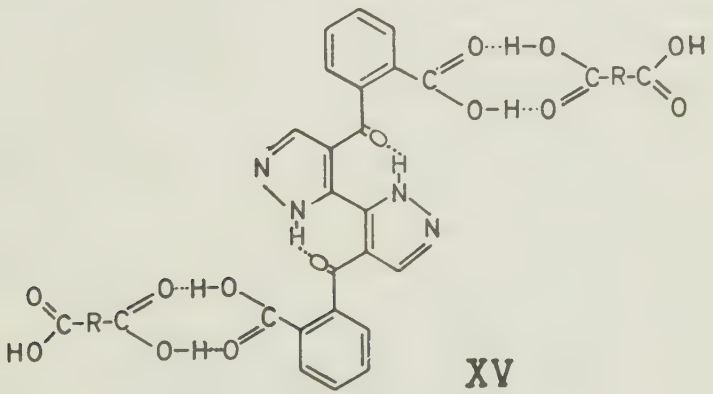
IR-Absorptionsmaxima

(Angaben in μ und cm^{-1})

Substanzen gemessen in KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer-Spektrographen Modell 21.

die Carbomethoxygruppe das Acceptor-Atom für die Wasserstoffbrücke mit der NH-Gruppe stellt. Diese Gruppen kommen sich nur dann räumlich nahe, wenn alle Ringsysteme und die Cabonylgruppen ihre koplanare Einstellung verlieren. Eine derartige Orientierung wird erst nach Anregung des Moleküls durch Elektronenbeschuß im Massenspektrum möglich, weil hier nach Abspaltung von Methanol ein energieärmeres Ion entstehen kann. Auch die Bildung intermolekularer Wasserstoff-Brückenbindungen über die Pyrazolringe ist mit der Aufgabe der koplanaren Einstellung der Molekülteile verbunden. Da XVIa einen scharfen Schmelzpunkt hat und sich im Hochvakuum sublimieren läßt, scheidet eine derartige Assoziation aus.

In der Bispyrazol-dicarbonsäure XV treten die Carboxygruppen als zusätzliche Wasserstoff-Donatoren auf, dabei können die o-ständigen Ketogruppen (Siebenring) oder Carboxygruppen aus Nachbarmolekülen (Sechsring) das Acceptor-Atom stellen. Die zweite Möglichkeit scheint bevorzugt zu sein, denn die breite OH-Valenzschwingungsabsorption im IR-Spektrum von XV zwischen 3100-2400/cm (der NH-Bande überlagert), vor allem die Maxima bei 2597 und 2475/cm (3.85, 4.04 μ) sind für zwischenmolekulare Wasserstoffbrücken bei Carbonsäuren charakteristisch [15],



XV

zumal sich auch die Carbonyl-Valenzschwingungsbande der Carboxylgruppen um 21/cm von 1727/cm (5.79 μ) beim Methylester XVIa auf 1706/cm (5.86 μ) bei der Säure XV zu kleinerer Wellenzahl verschiebt. Da eine Anlagerung an zwei Stellen im Molekül erfolgen kann, muß man bei XV mit hochmolekularen Assoziaten rechnen. Die Unlöslichkeit in organischen Solventien und der fehlende Schmelzpunkt (XV zersetzt sich ab 335°) lassen sich damit erklären.

c) Chemische Umsetzungen

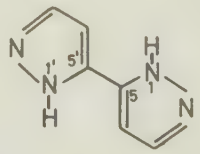
Die Strukturaufklärung des neuen Oxydationsproduktes hatte ergeben, daß aus dem Diazomethan-Addukt VIII in präparativ einfacher Weise ein Derivat des 5.5'-Bispyrazols[x)] zugänglich wird. Dieser Verbindungstyp war bisher nicht bekannt, daher sollten XV und XVIa durch einige Umsetzungen näher charakterisiert werden, um einmal ihre Struktur auch auf diesem Weg zu untermauern, und um zum andern zu klären, ob sich beide Molekülhälften an den Reaktionen beteiligen und in jedem Fall symmetrische Derivate entstehen.

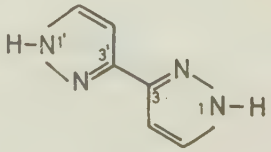
1. Ringschluß zu γ-Lactol-Derivaten

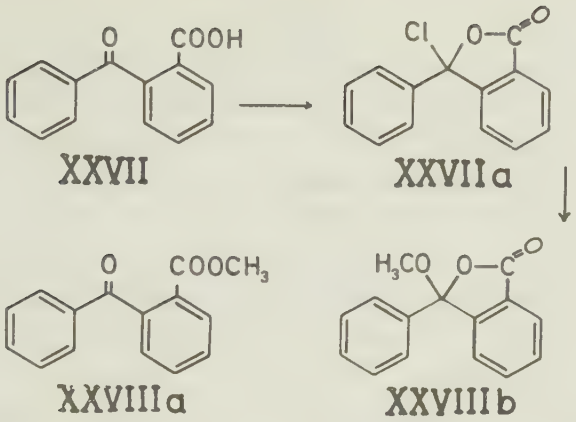
M. S. Newman und C. D. McCleary [18)] konnten zeigen, daß 2-Benzoylbenzoesäure (XXVII) mit Diazomethan zum Normal-Methylester XXVIIIa reagiert. Überführt man die Säure jedoch erst in ihr Chlorid (zu formulieren als Lacton-chlorid XXVIIa [19)]) und verestert dann mit Methanol/Pyridin, erhält man in guter Ausbeute eine zu XXVIIIa isomere Verbindung,

---

x) bzw. 3.3'-Bispyrazol





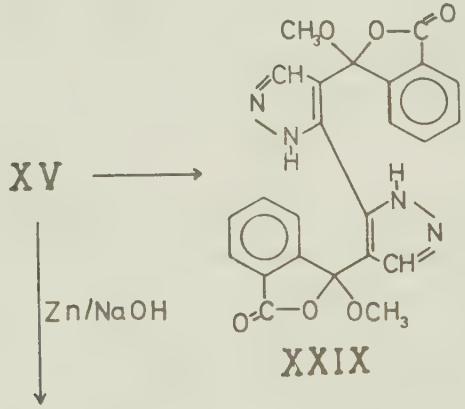


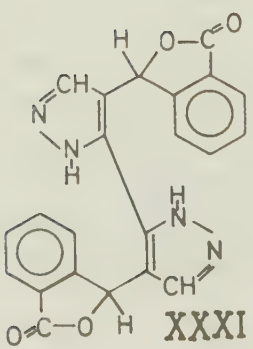
die aufgrund ihres IR-Spektrums als Pseudo-Methylester XXVIIIb (3-Phenyl-3-methoxy-phthalid) erkannt wurde. Während XXVIIIa zwei IR-Absorptionsmaxima bei 1718/cm (5.82 µ, Carbomethoxygruppe) und 1667/cm (6.00 µ, Ketogruppe) zeigt, liefert XXVIIIb im Carbonylbereich nur noch eine Absorption bei 1770/cm (5.65 µ), die der Valenzschwingung der Carbonylgruppe im α , ß-ungesättigten γ-Lactolring zugeordnet wird[20]. Beide Ester lassen sich mit Alkali in die Säure XXVII zurückverwandeln.

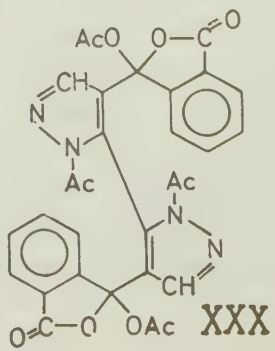
Die Bispyrazol-dicarbonsäure XV zeigt eine anologe Anordnung von Carbonyl- und Carboxylgruppe, auch hier sind Derivate mit γ-Lactolstruktur zu erwarten, allerdings mit dem Unterschied, daß die Reaktion im Molekül zweimal ablaufen kann und über den Einfluß von Pyrazolringen bei dieser Reaktion nichts bekannt ist. Versuche, XV nach M. S. Newman und C. W. Muth[21] erst mit Thionylchlorid zu chlorieren und dann mit Methanol in Gegenwart von Pyridin oder Harnstoff[19] zu methoxylieren, führten zu einem Reaktionsprodukt, das in allen organischen Solventien vollkommen unlöslich war und daher nicht gereinigt werden konnte. Die Elementaranalyse lieferte nur 6.8% Methoxyl (Ber. 13.5%), es konnte sich nicht um reinen Pseudo-Dimethylester XXIX handeln. Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes (s. Abbild. 3/B, Seite 25) zeigt jedoch eindeutig, daß

Carbonyl-und Carboxylgruppe in beiden Molekülhälften miteinander reagiert haben. Gegenüber dem Normal-Dimethylester XVIa (s. Abbild. 3/A) fehlen im Carbonylbereich die Absorptionsmaxima dieser Gruppen, statt dessen liegt nur bei 1789/cm (5.59 μ) eine Bande, die aufgrund ihrer hohen Wellenzahl zur Carbonylgruppe in einem γ-Lactolring gehört. Beim Erwärmen in wäßrigem Alkalihydroxyd ließ sich das Reaktionsprodukt in XV zurückverwandeln.

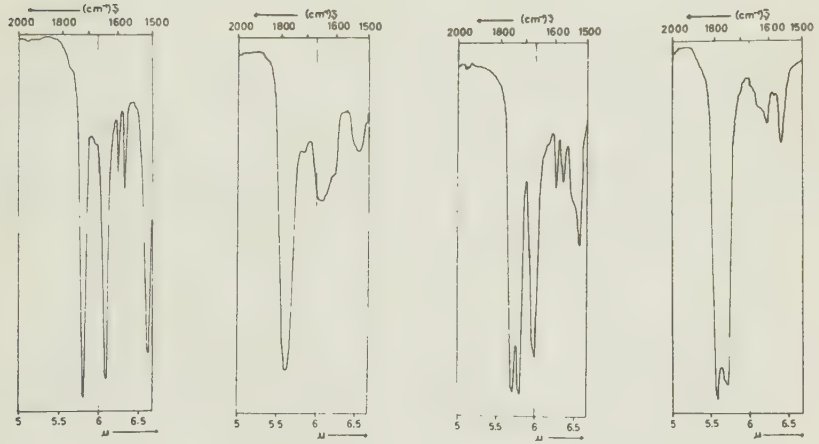
Die Schwierigkeit gegenüber der bei XXVII glatt verlaufenden Umsetzung zum Pseudo-Methylester ergibt sich aus dem basischen Charakter der Pyrazolringe. Sowohl bei der Chlorierung, als auch bei der basich katalysierten Methoxylierung muß man mit Nebenreaktionen rechnen. Es wurde daher ins Auge gefaßt, die Pyrazolringe in XV erst zu acetylieren und dann den Ringschluß zum γ-Lactol durchzuführen.







Nach Acetylierung von XV in Acetanhydrid/Pyridin ließ sich aus dem Rohprodukt eine farblose, kristallisierte Substanz vom Schmelzpunkt 227-228° abtrennen, deren Analysenzahlen nicht auf ein erwartetes N-Diacetat, sondern auf ein Tetraacetat von XV paßten. Im NMR-Spektrum in Deuterochloroform (s. Tabelle 4, Seite 30) liegen scharfe Signale bei τ=7.95 und τ=7.48 (relative Intensität jeweils sechs), die zwei N- und zwei O-Acetylgruppen zuzuordnen sind. Neben Signalen für acht aromatische Protonen und zwei Pyrazol-CH-Gruppen werden keine weiteren gefunden, danach hat sich die freie Carboxylgruppe an der Reaktion beteiligt. Weitere Aufschlüsse ließen sich



Abbild. 3 IR-Spektren (Carbonylbereich) in KBr

A : Bispyrazol-dimethylester XVIa

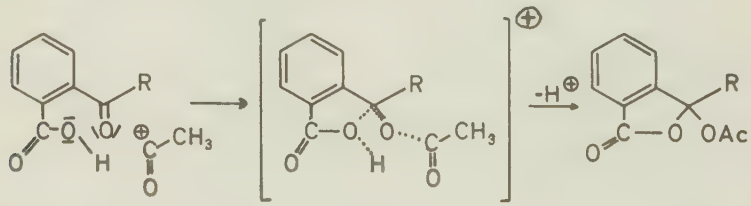
B : Pseudodimethylester - Rohprodukt

C : Bispyrazol-dimethylester-N-diacetat XVI b

D : Pseudo-Tetraacetat XXX

aus dem IR-Spektrum des Tetraacetats gewinnen (s. Abbild. 3/D). Im Bereich der Valenzschwingungen von NH- und OH-Gruppen, sowie von Säure- und Arylketon-Carbonylgruppen absorbiert die Substanz nicht mehr. Dagegen tauchen neue Absorptionsmaxima bei 1748/cm (5.72 μ) und 1789/cm(5.59 μ) auf, von denen das erste den Carbonylvalenzschwingungen der Acetylgruppen zugehört, das zweite durch seine hohe Wellenzahl den Beweis dafür erbringt, daß die zugehörige Carbonylgruppe in einem γ-Lactolring steht (s. zum Vergleich Abbild. 3/C). Danach ist das gefundene Acetat nach XXX zu formulieren.

XV wird als offenkettige Ketocarbonsäure eingesetzt. Für den Ablauf der Ringschlußreaktion kann man annehmen, daß das Acylium-Ion (aus dem Pyridin-Komplex) sich primär dem Sauerstoffatom der Ketogruppe nähert (XXXIIa) und dadurch den nucleophilen Angriff der Säure-OH-Gruppe an das Carbonyl-C-Atom begünstigt (Übergangszustand XXXIIb). Durch Abspaltung eines Protons stabilisiert sich das System zum Lactolacetat XXXIIc. Diese Reaktion läuft in beiden Molekülhälften ab, gleichzeitig werden die Pyrazol-NH-Gruppen acetyliert, die entstehenden N-Acetylgruppen sind in OH-haltigen Lösungsmitteln leicht verseifbar [22].



XXXIIa XXXIIb XXXIIc

Auffallend war, daß aus der Mutterlauge bei der Kristallisation von XXX weitere farblose Substanz erhalten werden konnte (ohne scharfen Schmelzpunkt), die im IR-Spektrum mit XXX weitgehend übereinstimmte und für die 26.3% Acetyl (Ber. für XXX 4 CH_3CO 28.8) gefunden wurden. Im NMR-Spektrum lagen jedoch neben O- und N-Acetat-Signalen von XXX weitere Peaks in diesem Bereich. Vermutlich ist neben einem 1-Acetat

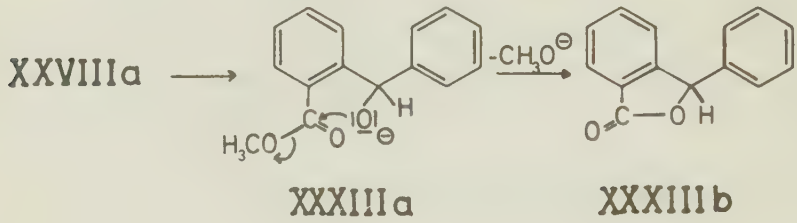
auch ein 2-Acetat entstanden. Da bei diesen Isomeren die Acetylgruppen in verschiedener Umgebung stehen, ließe sich die Verschiebung der NMR-Signale damit erklären. Auch kann die Struktur der acetylierten Pyrazolringe in beiden Molekülhälften verschieden sein und ferner ist nicht bekannt, ob die Konfiguration an den asymmetrischen C-Atomen und die Lage der Signale in einem Zusammenhang stehen. Als sicher kann nur gelten, daß unter den gewählten Reaktionsbedingungen in beiden Molekülhälften leicht das Lactolacetat gebildet wird, und daß im isolierten Acetat XXX aufgrund der scharfen NMR-Acetatsignale die Pyrazolringe gleiche Struktur haben. Die Formulierung als 1-Acetat ist dabei hypothetisch.

2. Reduktionsversuche

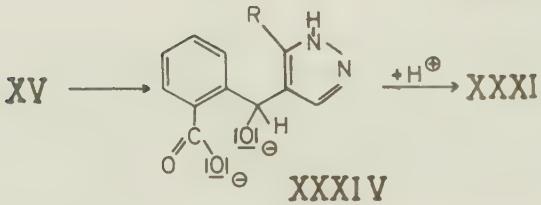
Die Bispyrazol-dicarbonsäure XV läßt sich mit Zinkstaub in wäßrigem Alkalihydroxyd zum Lacton XXXI (Formelbild Seite 24) reduzieren, das aus der mit Salzsäure angesäuerten Reaktionslösung als farblose, kristallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 294-296° erhalten werden konnte. Der Beweis dafür, daß XXXI entstanden war, ergibt sich aus Folgendem : 1. Die Verbindung hat keine sauren Eigenschaften mehr, in Alkali löst sie sich erst nach längerem Erwärmen. 2. Die Analysenzahlen passen auf eine gegenüber XV um zwei Sauerstoffatome ärmere Summenformel. 3. Im IR-Spektrum(s. Tabelle 3, Seite 20) ist die Bande der Keton-carbonylgruppe bei 1626/cm (6.15 μ) verschwunden. Es liegt im Carbonylbereich nur bei 1754/cm (5.70 μ) ein scharfes Absorptionsmaximum, das gegenüber dem der Säurecarbonylgruppe in XV um 48/cm zu höheren Wellenzahlen verschoben ist. Dies wird durch die Zugehörigkeit dieser Carbonylgruppe zu einem α, ß-ungesättigten γ-Lactonring plausibel erklärt [13]. Die Pyrazol-NH-Gruppen geben sich durch eine intensive Bande bei 3311/cm (3.02 μ) zu erkennen.

Die Bildung von XXXI läuft vermutlich analog der Reduktion des 2-Benzoyl-benzoesäuremethylesters (XXVIIIa) mit Natriumborhydrid [20]. Bei beiden wird primär die Ketogruppe zum Alkohol reduziert. Während bei

XXXIIIa eine Umesterung zum Lacton XXXIIIb erfolgt (Abspaltung des Methylat-Ions), schließt sich der Lactonring bei XXXIV erst nach dem Ansäuern unter Wasseraustritt. Die Reduktion läuft in beiden Molekülhälften ab, die Pyrazolringe werden dabei nicht verändert.



XXXIIIa XXXIIIb

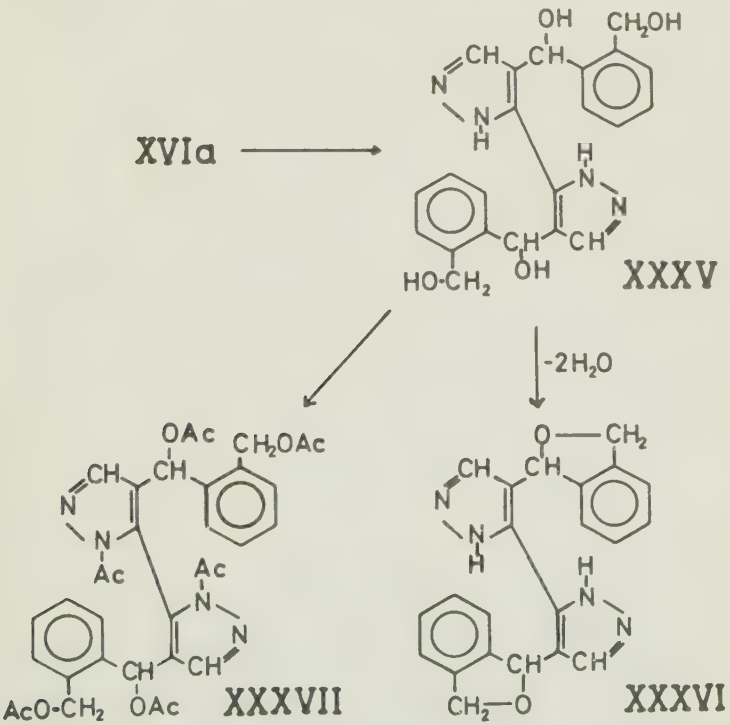


XXXIV

Bei der Reduktion des Bispyrazol-dimethylesters XVIa mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran war zu erwarten, daß Keto- und Carbomethoxygruppen bis zur Alkoholstufe reduziert werden. Nach Ansäuern der Reaktionslösung ließ sich mit Chloroform ein Reduktionsprodukt ausschütteln, das aus Äthanol/Wasser als farbloses, amorphes Pulver ohne scharfen Schmelzpunkt erhalten wurde. Sein sehr bandenarmes IR-Spektrum zeigt im Bereich von Carbonylvalenzschwingungen keine Absorption mehr, was beweist, daß die Reduktion in den beiden Molekülhälften vollständig verlaufen ist. Die Analysenzahlen passen jedoch nicht auf den erwarteten Alkohol XXXV, sondern auf eine um zwei Wassermoleküle ärmere Verbindung, die als cyclischer Äther XXXVI formuliert werden kann, Das IR-Absorptionsmaximum bei 3259/cm (3.07 μ) ist dem verbliebenen Pyrazol-NH-Gruppen zuzuordnen.

Das NMR-Spektrum des Reduktionsproduktes in Deuterochloroform (s. Tabelle 4, Seite 30) bestätigt die angenommene Struktur. Der Bereich, in

dem Signale von Hydroxyl-Wasserstoffatomen entsprechender Alkohole liegen sollten (s. Tabelle 5, Seite 31) ist signalfrei. Die gefundenen Absorptionen lassen sich folgenden Strukturelementen zuordnen: Zwei Pyrazol-N-Protonen bei $\tau = 0.14$, acht aromatische Protonen und zwei Pyrazol-CH-Gruppen durch Signale um $\tau = 2.74$, vier Protonen von zwei Methylengruppen bei $\tau = 4.82$, die jeweils einen Aromaten und ein Sauerstoffatom als Nachbarn tragen, und zwei Methin-Wasserstoffatome bei $\tau = 3.43$, deren Lage jeweils durch zwei aromatische Systeme und ein Sauerstoffatom als Substituenten beeinflußt wird. Bei den Signalen von Methylen- und Methingruppen, die in einem ß,γ-ungesättigten Fünfring stehen, ist zweierlei



auffallend: 1. Die Lage der Signale ist gegenüber denen von Vergleichsverbindungen (s. Tabelle 5, Seite 31) um 0.60 bzw. 0.77 ppm zu niederen

	O–Ac	N–Ac	O–CH_3	Ph–CH_2–O	Ph–CH<Py O	arom. CH	Pyraz.CH
Bispyrazol-dimethylester-N-diacetat XVIb	----	7.20 (6)	6.23 (6)	----	----	2.40 2.03 (8)	1.69 (2)
Bispyrazol-pseudo-tetraacetat XXX	7.95 (6)	7.48 (6)	----	----	----	2.43 (8)	1.5o (2)
Cyclischer Äther XXXVI (Reduktion $LiAlH_4$)	----	----	----	4.82 (4)	3.43 (2)	2.74 (1o)	
Hexaacetat XXXVIII	8.18 (6) 7.98 (6)	7.32 (6)	----	4.77 (4)	2.26 (2)	2.57 (8)	2.03 (2)
Pyrazol-(5-phenyl-)methyl-ester-N-acetat XLIXc	----	7.27	6.25	----	----	2.55 2.12	1.81
1-Acetyl-naphthindazol-chinon-(4.9) IXf	----	7.09 (3)	----	----	----	2.15 1.67 (4)	1.10 (1)
1-Acetyl-4.9-diacetoxy-naphthindazol LXVb	7.44 7.42 (6)	7.22 (3)	----	----	----	1.95 2.45 (4)	1.86 (1)

Tabelle 4

Protonenresonanzsignale (NMR-Spektren)

(Angaben in τ-Werten [ppm] mit den relativen Intensitäten in Klammern dahinter.)

Alle Substanzen gemessen in Deuterochloroform mit Tetramethylsilan (TMS) als Standard in einem Varian A 60-Spektrometer.

Feldern verschoben. Dies wird seine Erklärung in der Ringäther-Struktur und in dem Einfluß anderer Substituenten finden.

2. Die Signale beider Gruppen zeigen eine geringfügige Aufspaltung. Es muß eine elektronen-gekoppelte Spin-Spin-Wechselwirkung der Wasserstoffatome von Methylen- und Methingruppe entweder mit sich selbst (über den Benzolring geleitet) oder jeweils mit den o-ständigen aromatischen Protonen vermutet werden. Auch ist nicht auszuschließen, daß die Wasserstoffatome der Methylengruppe im asymmetrisch substituierten Ringäther nicht mehr gleichwertig sind und eine AB-Aufspaltung liefern. Ferner kann die gemessene Substanz aufgrund der Verschiebbarkeit der Wasserstoffatome im Pyrazolring ein Tautomeren-Gemisch darstellen, die NMR-Signale der reinen Verbindungen sind dann etwas gegeneinander verschoben.

Überraschend war, daß beim Acetylieren des cyclischen Äthers XXXVI mit Acetanhydrid in Gegenwart von Perchlorsäure eine farblose, kristallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 212-214° isoliert werden konnte, deren Analysenzahlen nicht auf ein N-Diacetat von XXXVI, sondern auf das Hexaacetat XXVII (Formelbild Seite 29) paßten. Danach ist der Ringäther unter acetylierenden Bedingungen in beiden Molekülhälften geöffnet worden, dem Acetat liegt der Alkohol XXXV zu Grunde. Das NMR-Spektrum der Verbindung (s. Tabelle 4, Seite 30) bestätigt dies. Drei verschiedene Acetatsignale (relat. Int. jeweils sechs) bei τ = 8.18, 7.98, 7.32 werden durch zwei Sorten von O-Acetyl-und den N-Acetylgruppen ausgelöst. Das Singulett der Pyrazol-C_3-Protonen bei τ = 2.03 (relat. Int. zwei) ist gegenüber dem Signal aus einem nicht acetylierten Pyrazolring um ca. 0.70 ppm zu niederen Feldern verschoben, ein Befund, der bei allen untersuchten Pyrazol-Derivaten beobachtet wird. Die acht aromatischen Protonen geben sich durch eine Sig-

	O–H	O–Ac	Ph–CH_2–O	$\frac{Ph}{Ph}$>CH–O	arom. CH
Benzylalkohol	7.57 (1)	----	5.42 (2)	----	2.72 (5)
Benzylacetat	----	7.94 (3)	4.92 (2)	----	2.69 (5)
Benzhydrol	7.71 (1)	----	----	4.20 (1)	2.68 (10)
Benzhydrylacetat	----	7.97 (3)	----	3.19 (1)	2.77 (10)

Tabelle 5 Protonenresonanzsignale ($CDCl_3$) in τ-Werten

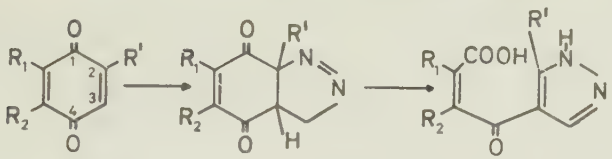
nalgruppe um τ = 2.57 (relat. Int. acht) zu erkennen. Ferner findet man ein Singulett bei τ = 2.26 (relat. Int. 2), das den beiden Methin-Protonen zugehört. Es ist gegenüber dem entsprechenden Signal im Ringäther XXXVI um 1.17 ppm zu niederen Feldern verschoben. Der Ersatz von O-R oder O-H durch O-Acetyl bewirkt eine Verschiebung des Signals von Wasserstoffatomen, die am gleichen C-Atom hängen, in dieser Richtung [32] (s. Tabelle 5, Seite 31). Dazu addiert sich hier offenbar ein Betrag, weil auch der acetylierte Pyrazolring gegenüber einem nicht acetylierten die Elektronendichte am angrenzenden C-Atom beeinflußt. Das Signal der Methylen-Wasserstoffatome liegt bei τ = 4.77 (J_{AB} = 12.5 Hz, relat. Int. vier). Durch die Substituenten in der Umgebung ist die Methylengruppe nicht mehr frei drehbar, die Wasserstoffatome sind nicht gleichwertig und geben die beobachtete Kopplung. Die Lage dieses Signals ist gegenüber dem im Ringäther XXXVI kaum verändert.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Bispyrazol-dicarbonsäure XV ähnliche Reaktionen eingeht wie die 2-Benzoyl-benzoesäure (XXVII). Zur aufgefundenen Struktur von XVIa ergeben sich aus den dargestellten Derivaten keine Widersprüche. Beide Molekülhälften gehen die untersuchten Reaktionen in gleicher Weise ein.

II. Das Diazomethan-Addukt des 2-Phenyl-α-naphthochinons als Modellsubstanz

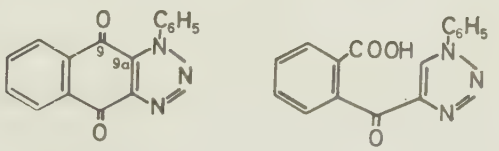
Bis-[4-benzoyl-(2'-carboxy-) 1H-pyrazolyl-(5)] (XV) war aus Addukt VIII durch Entkopplung der C-9—C-9a- und C-9' —C-9'a-Bindung entstanden. Faßt man den Ablauf dieser Reaktion vereinfacht zusammen, dann gelingt es, in einem in 2-Stellung substituierten 1.4-Chinon (XXXIX) die C-1—C-2-Bindung zu lösen , indem diese Bindung zuerst durch Anlagerung von Diazomethan an die 2.3-Chinondoppelbindung aktiviert (IV) und dann in wäßrigem Alkalihydroxyd unter Aromatisierung des Heterorings gespalten wird (XL). Aus dem Carbonylfragment entsteht eine Carboxylgruppe. Es sollte nach Modellsubstanzen für diese Spaltung gesucht werden, die Rückschlüsse auf

Anwendungsbereich und Mechanismus der Reaktion erlaubten.



XXXIX IV XL

L. Wolff [23] beobachtete, daß 1-Phenyl-naphthotriazol-chinon-(4.9) (XLI) beim Kochen mit Alkalihydroxyd in Gegenwart von Äthanol zur Ketonsäure XLII geöffnet wird. Die Annahme, daß die Spaltung an der C-9—C-9a-Bindung einsetzt, folgt aus Untersuchungen an den isomeren Triazolchinonen, die aus Benzochinon und zwei Moll. Phenylazid mit nachfolgender Dehydrierung leicht zugänglich sind[24]. Bei diesen tricyclischen Chinonen wird die Bindung zwischen einem Carbonyl-C-Atom und dem Triazol-C-Atom, das benachbart zum Phenyl-substituierten N-Atom steht, bevorzugt gelöst.

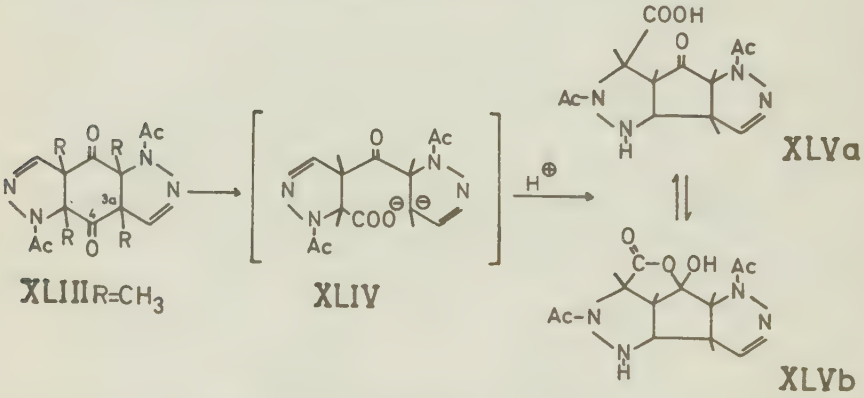


XLI XLII

Versuche, die N-Methyl-naphthindazolchinone-(4.9) (XIIIa und XIIIb) unter gleichen Bedingungen in eine Ketonsäure zu verwandeln, schlugen fehl. Die Chinone wurden lediglich durch das anwesende Äthanol bis zur Semichinon-Stufe reduziert (erkenntlich an der smaragdgrünen bzw. gelbgrünen Farbe des zugehörigen Semichinon-Anions). Neben den Substituenten am heterocyclischen Ring beeinflußt offenbar auch die Elektronenverteilung im Triazol- und Pyrazolring die Bindungen zu den benachbarten Carbonyl-C-Atomen unterschiedlich. Beim Abbau zu XLII läßt sich formal

eine hydrolytische Spaltung der C—C-Bindung formulieren, bei Naphthindazolchinon-Derivaten wurde diese bisher nicht beobachtet.

W. C. Howell, M. Ktenas und J. M. MacDonald [33] untersuchten das Diazomethan-Addukt von Durochinon und isolierten dabei ein Diacetat XLIII, das sich beim Erwärmen in wäßrigem Alkalihydroxyd in die Carbonsäure XLV überführen ließ. Den Ablauf der Reaktion formulierten die Autoren wie folgt: 1. Hydrolytische Spaltung der C-3a—C-4-Bindung (Übergangsform XLIV), 2. Ringschluß zum Cyclopentanon-Derivat XLVa und teilweise zusätzlicher Ringschluß zum γ-Lactol XLVb.

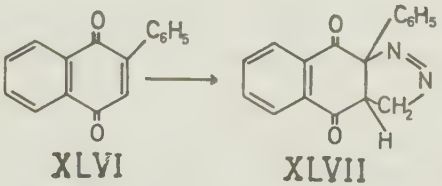


Hier wird zwar eine C-C-Bindung zwischen einer Ketogruppe und einem heterocyclischen Fünfring unter Ausbildung einer Carboxylgruppe gespalten, jedoch kann sich der Heteroring aufgrund seiner Substituenten nicht aromatisieren, daher stabilisiert sich das Molekül durch erneuten Ringschluß in anderer Richtung.

Bei der Suche nach einer Modellsubstanz für die aufgefundene Spaltreaktion lag es nahe, α-Naphthochinon-Derivate auszuwählen, die in 2-Stellung einfache Substituenten tragen. Dadurch wird eine Aromatisierung des Diazomethan-Adduktes IV zum Naphthindazolchinon-(4. 9) verhindert, eine Spaltung der C-9—C-9a-Bindung sollte begünstigt sein. Die Eliminierung des Substituenten R ist dabei unwahrscheinlich, solange sich dieser nicht unter Energiegewinn stabilisieren kann. Eher muß mit einem Angriff

auf die C-9a—N-Bindung gerechnet werden, wobei unter Verlust von Stickstoff α-Naphthochinon-Derivate entstehen, wie F. M. Dean und P. G. Jones[4] beim Diazomethan-Addukt von 2-Methyl- und 2-Diphenylmethyl-α-naphthochinon zeigen konnten. Alle Versuche bei diesen Addukten eine Spaltung der C-9—C-9a-Bindung in wäßrigem Alkalihydroxyd mit Kaliumhexacyanoferrat(III) zu erzwingen, schlugen fehl, es entstanden keine alkalilöslichen Produkte.

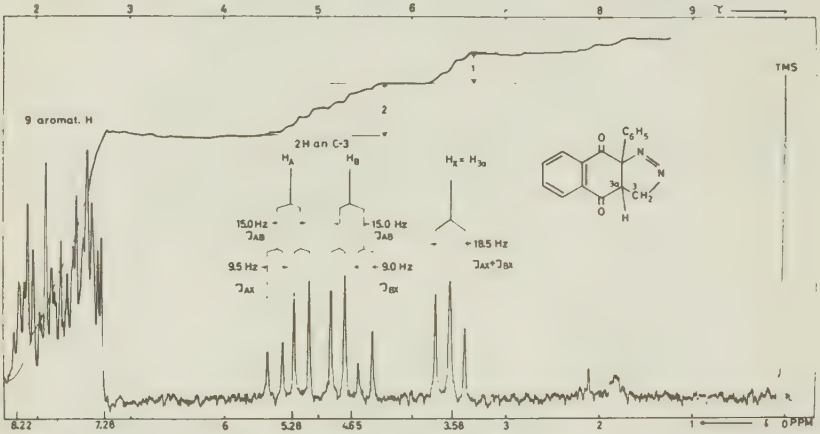
Als weiteren Vertreter dieser Reihe untersuchte ich das 2-Phenyl-α-naphthochinon (XLVI), das durch Oxydation von 2-Phenylnaphthalin mit Chrom(VI)oxyd in Eisessig erhalten wurde[25]. Beim Versetzen einer Chloroformlösung von XLVI mit ätherischem Diazomethan entfärbte sich die Lösung nach einiger Zeit. Man erhielt ein farbloses, kristallisiertes Produkt vom Schmelzpunkt 93-94°, das durch sein IR-Spektrum [Banden: 1689/cm (5.92 μ) mit Schulter bei 1706/cm (5.86 μ), CO konjugiert; keine Bande bei 3500/cm, d. h. keine NH-Gruppe] und sein NMR-Spektrum in Deuterochloroform [s. Abbild. 4, Seite 36; Signalgruppe von τ = 1.78-2.72 für neun aromatische Protonen und Signale für zwei + eins weitere Protonen, die eine ABX-Aufspaltung liefern: τ_A = 4.72, τ_B = 5.35, τ_X = 6.42; J_{AB} = 1.50 Hz, J_{AX} = 9.5 Hz, J_{BX} = 9.0 Hz] als Addukt XLVII anzusehen ist.



XLVI XLVII

In meiner Diplomarbeit[9] hatte ich gezeigt, daß Addukt XLVII sich aus der Chloroformlösung mit wäßrigem Alkalihydroxyd in eine farblose, kristallisierte, alkalilösliche, N-haltige Verbindung vom Schmelzpunkt 240°

überführen läßt, die mit ätherischem Diazomethan ein kristallisiertes Methoxy-Derivat liefert. Bei der Reaktion von XLVII in 2 n Alkali in Gegenwart von Kaliumhexacyanoferrat(III) entsteht dieses Produkt in über 70-proz.



Abbild. 4 NMR-Spektrum des Diazomethan-Adduktes XLVII von 2-Phenyl-α-naphthochinon in Deutero-chloroform

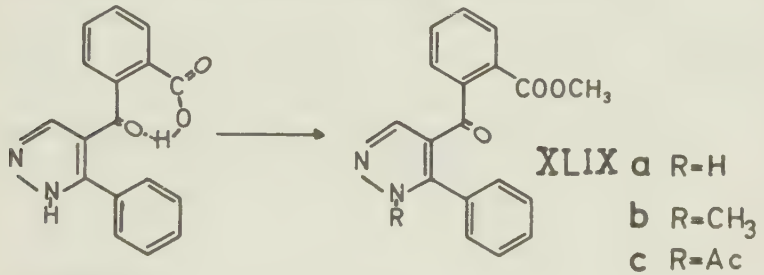
Ausbeute. Seine Struktur konnte aufgrund nachfolgender Ergebnisse als 4-Benzoyl-(2'-carboxy-)5-phenyl-1H-pyrazol (XLVIII) sichergestellt werden:

1. Die Analysenzahlen von XLVIII passen auf eine Summenformel mit zwei Stickstoffatomen im Molekül. Gegenüber Addukt XLVII enthält XLVIII ein Sauerstoffatom mehr.

2. XLVIII ist in Natriumhydrogencarbonat-lösung leicht löslich, in wäßrigem Dimethylsulfoxyd läßt sich mit methanolischer Natronlauge eine saure Gruppe titrieren, es errechnet sich ein Molekulargewicht von 293 $\pm$ 2, das mit dem aus den Analysenzahlen berechneten Wert übereinstimmte. Nach Methylierung mit ätherischem Diazomethan hatte XLVIII die sauren Eigenschaften verloren, es war der Methylester XLIXa entstanden.

3. Die IR-Spektren von XLVIII und dem Methylester XLIXa (s. Tabelle 3,

Seite 20) zeigen im Carbonylbereich mit denen der Bispyrazol-dicarbonsäure XVund ihrem Dimethylester XVI a große Ähnlichkeit. NH-und OH-Valenzschwingung geben bei XLVIII jedoch nur eine intensive Absorption bei 3236/cm (3.10 μ). Da ferner die Valenzschwingungsbande der Säure- und Methylester-carbonylgruppe nahezu unverändert liegt, bildet die



XLVIII

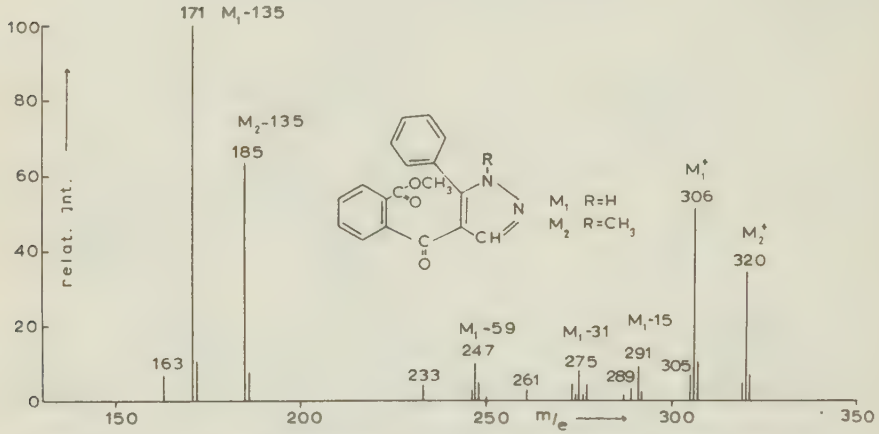
XLIX a R-H
b R=CH3
c R=Ac

Carboxylgruppe in XLVIII offenbar keine intermolekulare Wasserstoff-Brückenbindung aus (dimeres Assoziat). Das Acceptor-Atom für das Wasserstoffatom der Carboxylgruppe liefert die o-ständige Ketogruppe (Siebenring-Chelat), denn ihre Valenzschwingungsabsorption liegt mit 1608/cm (6.22 μ) bei abnorm niedriger Wellenzahl und verschiebt sich nach Veresterung auf 1642/cm(6.09 μ). Im Methylester XLIXa absorbiert bei 3345/cm(2.99 μ) nur noch die Pyrazol-NH-Gruppe.

4. Im NMR-Spektrum des Methylester-N-acetates XLIXc in Deuterochloroform (s. Tabelle 4, Seite 30) liegen die Signale der N-Acetyl- und der Carbomethoxygruppe bei τ=7.27 und τ= 6.25. Neben der Signalgruppe für neun aromatische Protonen findet sich ein Singulett bei τ = 1.81, das einem Pyrazol-C-Proton zuzuordnen ist. Ein Pyrazolring kann aber nur dann entstanden sein, wenn in Addukt XLVII die C-9—C-9a-Bindung unter Ausbildung der Carboxylgruppe am Benzolring und Aromatisierung des Heterorings gespalten wurde.

5. Aus dem Massenspektrum des Methylesters XLIXa ergibt sich das erwartete Molekulargewicht von 306 (s. Abbild. 5, Seite 38). Das Molekül-

Ion verliert nacheinander ein Methyl- (M-15) und ein Methoxylradikal (M-31), sowie eine Methoxycarbonylgruppe (M-59). Das Ion größter Intensität entsteht durch Abspaltung eines Benzoesäure-methylesterradikals



Abbild. 5 Massenspektrum des 4-Benzoyl-(2'-carbomethoxy-) 5-phenyl-1H-pyrazol (XLIXa) und des N-Methyl-Derivates XLIXb

(M-135) bei m/e 171. Daneben zeigt das Massenspektrum noch zweierlei: 1. Der zur Messung verwendete Methylester war mit einer Verbindung vom Mol.-Gew. 320 verunreinigt, die sich von XLIXa (M_1^+ = 306) um eine Methylgruppe unterscheidet. Vermutlich wird bei zu langem Einwirken von Diazomethan auf die Carbonsäure XLVIII auch die NH-Gruppe des Pyrazolrings teilweise methyliert. Da die Methylverbindung XLIXb erwartungsgemäß sehr viel flüchtiger ist als XLIX a, findet man trotz geringer Konzentration in der Gesamtsubstanz auch ihr Molekül-Ion (M_2^+ = 320) mit großer Häufigkeit. Die Fragmentierung läuft auch hier wie oben angegeben, alle Ionen haben um 14 Einheiten höhere Massenzahlen. 2. Im Gegensatz zum Bispyrazol-dimethylester XVIa beobachtet man bei XLIX a keine Abspaltung von Methanol. Da beide Verbindungen die gleichen

Strukturelemente enthalten, stützt dieses Ergebnis die Vermutung, daß bei XVIa das für die Eliminierung von Methanol benötigte Wasserstoffatom aus der anderen Molekülhälften stammt (s. Seite 14 ff.) In der Umgebung der Carbomethoxygruppe in XLIXa stehen nur aromatische Wasserstoffatome, die als Partner bei einer Methanol-Abspaltung ausscheiden.

Das Diazomethan-Addukt XLVII von 2-Phenyl-α-naphthochinon kann für die beim Diazomethan-Addukt VIII von Bis-α-naphthochinon aufgefundene Spaltreaktion zu einer Pyrazol-ketocarbonsäure als Modellsubstanz dienen. Man erhält unter gleichen Bedingungen eine strukturähnliche Verbindung.

III. Zum Mechanismus der Oxydationsreaktion

a) Die oxydativ-hydrolytische Spaltung von C—C-Bindungen

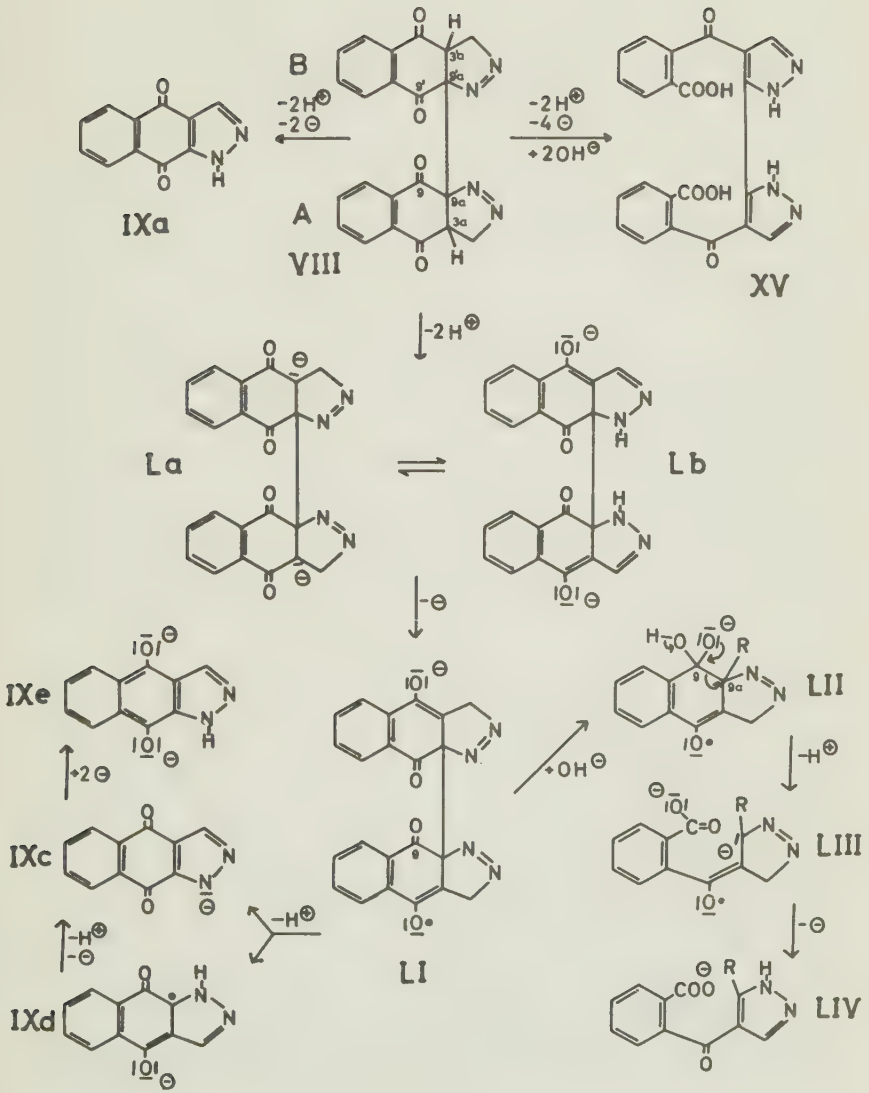
Addukt VIII kann in wäßrigem Alkalihydroxyd einmal durch Entkopplung der beide Molekülhälften verknüpfenden C-9a—C-9'a-Bindung, zum andern aber auch, wie die Versuche gezeigt haben, durch Spaltung der C-9—C-9a- und C-9'—C-9'a-Bindung stabilisiert werden. In beiden Fällen erfolgt ein Angriff auf Bindungen, die vom quartären C-9a bzw. C-9'a-Atom ausgehen.

Die Reaktion zur Bispyrazol-dicarbonsäure XV verläuft formal unter Abgabe von zwei Protonen und vier Elektronen, sowie Aufnahme von zwei Hydroxylionen, dabei entstehen zwei Carboxylgruppen, zwei C—C-Bindungen werden gespalten und zwei Pyrazolinringe aromatisieren sich zu Pyrazolringen. Beim Abbau von Addukt VIII zu zwei Moll. Naphthindazol-chinon-(4.9) (IXa) geht die Spaltung nur einer C—C-Bindung mit der Abgabe von zwei Elektronen und zwei Protonen einher, dabei aromatisieren sich zwei tricyclische Dihydrochinone zum Chinon. Beiden Reaktionen gemeinsam ist, daß in Alkali in Gegenwart von Oxydationsmitteln C—C-Bindungen gespalten werden, und daß sich nach erfolgter Spaltung Ringsysteme unter Energiegewinn aromatisieren können.

H. Brockmann, K. van der Merwe und A. Zeeck [7] hatten folgenden Reaktionsverlauf für den oxydativen Abbau zu IX a vorgeschlagen (s. Formeln Seite 41): 1. Abspaltung der Wasserstoffatome von C-3a und C-3'a in Addukt VIII als Protonen zum Anion La oder Lb, 2. Einelektronen-Übergang von L zum Oxydationsmittel unter Bildung des Radikal-Anions LI, 3. Zerfall von LI in IXc und das Semichinon-Anion IXd, das rasch zu IXc weiteroxydiert wird.

Bei den Oxydationsversuchen schüttelte man Addukt VIII aus der Chloroformphase mit wäßrigem Alkalihydroxyd, dem das Oxydationsmittel zugesetzt war, aus. Primär muß Addukt VIII in eine alkalilösliche, oxydierbare Form überführt worden sein, denn ist das Reaktionsmedium nicht mindestens 2-4 n an Alkali, verbleibt viel Substanz in der Chloroformphase, die Gesamtausbeute an Oxydationsprodukt sinkt (s. Tabelle 2, Seite 7). Da das Medium bei allen Versuchen gleich war, kann die Reaktionsverzweigung, die zu XV führt, nicht schon durch die Alkali-Einwirkung hervorgerufen werden. Auch wenn man Addukt VIII längere Zeit anaerob in Alkali hält, lassen sich nach Zugabe von Oxydationsmittel immer beide Verbindungen isolieren, d. h. Addukt VIII orientiert sich nicht in einer Richtung vor. Gesteuert wird die Reaktion nur durch die verwendeten Oxydationsmittel. Die unterschiedlichen Ausbeuten an IXa und XV in einzelnen Versuchen (s. Tabelle 1, Seite 6) liefern den Beweis dafür.

Als erster Reaktionsschritt ist daher einheitlich die Abspaltung eines Protons von C-3a und C-3'a anzunehmen. Anion La steht mit dem Enolat-Ion Lb im Gleichgewicht. Der Heteroring isomerisiert sich unter Wasserstoffverschiebung entweder schon jetzt oder im Verlauf der Reaktion, dies ließ sich nicht entscheiden. Für die Bildung der Bispyrazoldicarbonsäure XV wird folgender Mechanismus zur Diskussion gestellt : Die Reaktion beginnt durch Einelektronen-Übergang von L zum Oxydationsmittel. Dadurch verliert eine Molekülhälfte ihre Ladung und ist jetzt am Carbonyl-C-9-Atom dem Angriff eines Hydroxyl-Ions zugänglich, der (nur für eine Molekülhälfte formuliert) zum Übergangszustand LII führt. In der durch


IXa
B
A
VIII
XV
La
Lb
IXe
IXc
IXd
LI
LII
LIII
LIV

Pfeile angezeigten Richtung erfolgt eine Ladungsverschiebung (synchron vielleicht mit weiterem Einelektronen-Übergang zum Oxydationsmittel). Die C-9—C-9a-Bindung wird gespalten, indem sich C-9a unter Mitnahme des bindenden Elektronenpaares von C-9 ablöst (LIII). An C-9 entsteht ein mesomeriestabilisiertes Carboxylat-Ion, während sich der Heteroring nach Abgabe eines Elektrons zum Pyrazolring aromatisiert.

Formal wird bei den untersuchten Verbindungen die C-1—C-2 Bindung in einem in 2-Stellung substituierten 1.4-Chinon gespalten. Voraussetzung dafür ist, daß 1. diese Bindung durch Anlagerung von Diazomethan an die Chinondoppelbindung aktiviert wird und 2. der Substituent in 2-Stellung einen nach LII bzw. LIII formulierten Übergangszustand ermöglicht, in dem C-9a sich unter Mitnahme des bindenden Elektronenpaares von C-9 ablöst. Die überschüssige Ladung an C-9a muß dabei durch Mesomerie stabilisiert werden. Die Versuche haben gezeigt, daß bei R = Methyl oder R = Diphenylmethyl die Spaltung der C—C-Bindung im Diazomethan-Addukt nicht erfolgt, während sie bei R = Phenyl in 70proz. Ausbeute abläuft. In einem Intermediärprodukt LIII delocalisiert der Phenylring die Ladung, dadurch ist die Bildung dieses Zwischenproduktes und somit auch die vorangegangene Spaltung der C—C-Bindung energetisch begünstigt. Auch bei Addukt VIII muß eine ausreichende Stabilisierung möglich sein. Es wird schon der Einsatz der Oxydation davon abhängen, ob sich eine hydrolytische Spaltung der C-9—C-9a-Bindung überhaupt anschließen kann, andernfalls reicht die Oxydationskraft des verwendeten Oxydationsmittels nicht aus, um das Molekül anzugreifen. Ausschließen sollte man dabei, daß der Beginn der Reaktion von der unterschiedlichen Bildung eines Enolat-Ions abhängig ist, die Voraussetzungen dafür sind bei allen Diazomethan-Addukten gleich.

Addukt VIII wird also einmal oxydativ (durch Kaliumhexacyanoferrat(III)), aber auch hydrolytisch (durch Hydroxylionen als Solvens) angegriffen. Beide Teilreaktionen lassen sich zeitlich nicht voneinander trennen, d.h. erst nach dem Einsetzen der Oxydation wird die hydrolytische Spaltung der C—C-Bindungen möglich, durch Weiteroxydation entsteht dann das

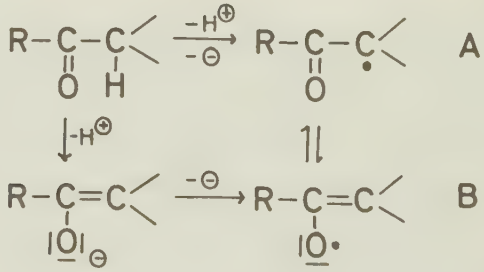
stabile Endprodukt. Begünstigt ist die Reaktion, weil energieärmere, mesomeriestabilisierte Bruchstücke entstehen, die in einem Übergangszustand schon soweit vorgebildet sind, daß sich die Aktivierungsenergie, die für die Spaltung von C—C-Bindungen aufgebracht werden muß, stark erniedrigt. Im Gegensatz zum oxydativen Abbau von Addukt VIII stellt diese Reaktion eine oxydativ-hydrolytische Spaltung von C-C-Bindungen dar, ein Reaktionstyp, der nach Untersuchungen von M. M. Shemyakin und L. A. Shchukima[26] bei vielen Oxydationen an Chinonen eine Rolle spielt.

Es konnte nicht entschieden werden, ob diese Reaktion des Adduktes VIII in beiden Molekülhälften gleichzeitig oder nacheinander abläuft. Da in merklicher Menge keine Verbindung isoliert wurde, die nur auf einseitige Spaltung schließen läßt, ist ein gleichzeitiger Verlauf wahrscheinlicher. Eine Bestätigung findet diese Annahme durch Untersuchungen am Butadien-Diazomethan-Addukt XII[10], das sich in alkalischem Medium nicht oxydieren läßt. Die Anwendbarkeit der aufgefundenen Oxydationsreaktion wird durch den Einfluß des Restes R und die Art des an die Chinondoppelbindung addierten Systems offensichtlich eingeengt. Man kann annehmen, daß in Addukt VIII der gegenseitige Einfluß der Molekülhälften auch während einzelner Phasen der Reaktion eine Rolle spielt.

b) Die Rolle des Kaliumhexacyanoferrats(III) bei der Oxydation

Die oxydativ-hydrolytische Spaltung ist an Addukt VIII nur bei Verwendung von Kaliumhexacyanoferrat(III) gegenüber dem konkurrierenden oxydativen Abbau begünstigt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sollte der Angriff des Hydroxylions auf C-9 bzw. C-9' sein. Es muß dann aber schon zu Beginn der Reaktion ein so beständiges Intermediärprodukt gebildet werden, daß dieser Angriff, durch den ein Abbau zurückgedrängt wird, ins Gewicht fällt. Auszuschließen ist dabei eine Abhängigkeit der Reaktion vom Redoxpotential der verwendeten Oxydationsmittel (alkalische Kaliumhexacyanoferrat(III)-lösung oxydiert Wasserstoffperoxyd).

Gegenüber organischen Substanzen entfaltet Kaliumhexacyanoferrat(III) seine volle Oxydationskraft nur dann, wenn Einelektronen-Übergänge von der Substanz zum Eisenkomplex möglich sind[27]. Kinetische Untersuchungen von P. T. Speakman und W. A. Waters[28] über die Oxydation einiger aliphatischer Ketone mit alkalischem Kaliumhexacyanoferrat(III) ergaben, daß 1. die Reaktion erst nach Enolisierung am Enolat-Ion beginnt und 2. die korrespondierenden Partner sich nach erfolgtem Einelektronen-Übergang nicht sofort trennen, sondern einen Übergangskomplex bilden, der erst durch Einwirkung von weiterem Oxydationsmittel zu den Endprodukten reagiert. Es konnten intermediär keine freien Radikale nachgewiesen werden. Auf Addukt VIII, das auch ein Keton darstellt, angewandt, stützen diese Ergebnisse die Annahme, daß die Oxydation am Anion La bzw. Enolat-Ion Lb einsetzt. Das Redoxpotential eines Systems A, in dem die C—H-Bindung unmittelbar durch Einelektronen-Übergang entkoppelt wird, liegt wesentlich höher als das des verwendeten Oxydationsmittels. Ein System B jedoch, in dem zuerst durch Alkali-Einwirkung ein mesomeriestabilisiertes Enolat-Ion entsteht, gibt leichter ein Elektron ab und führt mit geringerem Energieaufwand zum Radikal.



Nach diesen Überlegungen sind die aufgefundenen Oxydationsreaktionen an Addukt VIII überhaupt nur in alkalischer Lösung möglich. Salzbildung und Enolisierung brauchen dabei nicht quantitativ zu erfolgen. Die Normalität des Alaklihydroxyds muß nur so hoch sein, daß eine Gleichgewichtsein-

stellung überhaupt und mit nicht zu kleiner Geschwindigkeit stattfindet. Durch die einsetzende Oxydation wird Enolat-Ion Lb rasch aus dem Gleichgewicht entfernt. Kaliumhexacyanoferrat(III) überführt Lb dabei nicht in ein freies Radikal-Anion oder Biradikal (sobald dies geschieht, schließt sich rasch der Abbau an), sondern bildet einen Radikal-Komplex. Es wird vorgeschlagen, diesen als das geforderte Intermediärprodukt anzusehen, bei dem eine Entkopplung der die Molekülhälften verknüpfenden C—C-Bindung so langsam abläuft, daß für den hydrolytischen Angriff des Alkalis auf die C-9—C-9a- und C-9' —C-9'a-Bindung genügend Zeit bleibt. Folgende Ergebnisse liefern Hinweise, daß mit Radikal-Komplexen bei dieser Reaktion zu rechnen ist:

1. Reduziert man Naphthindazolchinon-(4. 9) mit der gerade ausreichenden Menge alkalischer Dithionitlösung, so entsteht die bekannte rotgelbe Küpe (Anion IXe enthaltend). Tropft man diese in wäßriges Alkalihydroxyd (etwas Wasserstoffperoxyd enthaltend), so wird IXe über eine smaragdgrüne Zwischenstufe zu IXc rückoxydiert. Für die grüne Farbe ist das intermediär entstehende Semichinon-Anion IXd verantwortlich. Bei der Rückoxydation von IXe mit alkalischem Kaliumhexacyanoferrat(III), verblaßt die Farbe der Küpe ohne daß eine Grünfärbung beobachtet wird. Verwendet man eine nicht ausreichende Menge Kaliumhexacyanoferrat (III), färbt sich die Reaktionslösung wieder grün. Dieser Unterschied läßt sich damit erklären, daß die Oxydation einmal über das freie Radikal (grün), im andern Fall über einen nicht charakteristisch gefärbten Radikal-Komplex zu IXc führt.

2. Beim Ausschütteln von Addukt VIII aus der Chloroformphase mit wäßrigem Alkalihydroxyd, das überschüssiges Kaliumhexacyanoferrat(III) enthält, färbt sich die Alakliphase anfangs blutrot und verblaßt dann zu einem schmutzigen Gelbton. Obwohl IXc in ca. 20-proz. Ausbeute entsteht, tritt keine intermediäre Grünfärbung auf. Ferner beobachtet man keine Sauerstoffaufnahme aus dem über dem Alkali befindlichen Gasraum, d. h. Kaliumhexacyanoferrat (III) allein ist das oxydierende Agens. Verwendet man es im Unterschuß, so färbt sich die Reaktionslösung intermediär

wieder grün, und es wird Sauerstoff verbraucht. Die anfänglich blutrote Farbe bei der Oxydation von Addukt VIII mit alkalischem Kaliumhexacyanoferrat(III) könnte von einem Radikal-Übergangskomplex stammen.

c) Addukt VIII unter Luftausschluß

Unter Luftausschluß löst Addukt VIII sich in 2-4 n Alkalihydroxyd langsam auf. Anfangs ist die Lösung braungelb gefärbt (mit schwachem Grünstich), wird nach einiger Zeit jedoch braun und zeigt schließlich eine beständige tiefrotbraune Farbe. Danach hat es den Anschein, als ob Alkali Addukt VIII auch anaerob verändert. Um dies zu entscheiden, versetzte man solche rotbraunen Lösungen einmal mit alkalischer Kaliumhexacyanoferrat(III)- zum andern mit Wasserstoffperoxydlösung. Wenn die Löslichkeit von Addukt VIII nur auf Salzbildung beruht, sollten sich die Oxydationsprodukte IX a und XV jeweils in unterschiedlichen Ausbeuten bilden. Man findet jedoch, daß sie unabhängig vom Oxydationsmittel je in 40-proz. Ausbeute entstehen. Mit Wasserstoffperoxyd trat intermediär Grünfärbung auf, mit Kaliumhexacyanoferrat(III) nicht. Die Ausbeuten waren auch dann gleich, wenn die Lösungen von Addukt VIII statt sechs Stunden 48 Stunden unter Luftausschluß gestanden hatten.

Aus diesen Ergebnissen sind zwei Schlüsse möglich:
1. Addukt VIII wird durch Alkalihydroxyd vororientiert, so daß die Oxydationsmittel die Reaktion nicht mehr steuern können, oder 2. die Spaltung der schwachen C-C-Bindungen erfolgt auch unter Luftausschluß. Die nachher isolierten Oxydationsprodukte sind schon fertig vorgebildet und stabilisieren sich durch Oxydation lediglich zur energieärmsten Verbindung. Die Farbänderungen der alkalischen Lösung von Addukt VIII, sowie die Farbtiefe überhaupt lassen eine Strukturänderung auch unter Luftausschluß vermuten. Denkbar wäre die Spaltung durch eine basenkatalysierte ß-Eli-

minierung ; z. B. so, daß sich von der Molekülhälfte A (s. Formelbild Seite 41) von C-3a ein Proton und die andere, an C-9a hängende Molekülhälfte B als Anion ablöst. Nach Isomerisierung im Heteroring entstehen IXc und IXe, die sich sofort, wie Vergleichsversuche zeigten, zum grünen Semichinon -Anion IXd ins Gleichgewicht setzen. Nun wird aber die alkalische Lösung von Addukt VIII unter Luftausschluß nicht grün und auch wäre nicht einzusehen, warum beim Aufarbeiten IXa nur in 40-proz. Ausbeute entsteht. Besser erklärt werden die Versuchergebnisse, wenn man neben einer Eliminierung, die aus der wenig begünstigten cis-Stellung heraus sehr langsam verläuft, eine intermolekulare Oxydations-Reduktions-Reaktion annimmt mit folgendem Verlauf : Alkali-Einwirkung auf Addukt VIII führt, nach primärer Salzbildung, langsam eine Disproportionierung herbei. Dabei entsteht das Semichinon-Anion IXd, das in der Lage ist, von noch unverändertem Enolat-Ion Lb ein Elektron zu übernehmen (vielleicht auch in einem Übergangskomplex). Dadurch wird die hydrolytische Spaltung der C-9—C-9a bzw. C-9' —C-9'a-Bindung möglich, ein Teil des Enolat-Ions Lb verbraucht sich dabei. Es ist jetzt keine Grünfärbung der Lösung mehr zu erwarten, sondern eine Mischfarbe des rotgelben Anions IXe und eines vermutlich braunen Bispyrazol-Intermediärproduktes. Auf diesem Weg hätte man sowohl für die Farbänderung, als auch für die Tatsache, daß die Oxydationsprodukte konstant in gleicher Ausbeute anfallen, eine Erklärung gefunden . Jedes disproportionierende Molekül kann danach zwei Elektronen aufnehmen, was für den Einsatz der oxydativ-hydrolytischen Spaltung ausreichen sollte. Die Versuche deuten darauf hin, daß die auffallende Löslichkeit von Addukt VIII auch unter Luftausschluß nicht allein auf Salzbildung zu beruhen braucht.

C. Eliminierungsreaktionen am Diazomethan-Addukt von Bis-α-naphthochinon

I. Thermische Eliminierung von Stickstoff

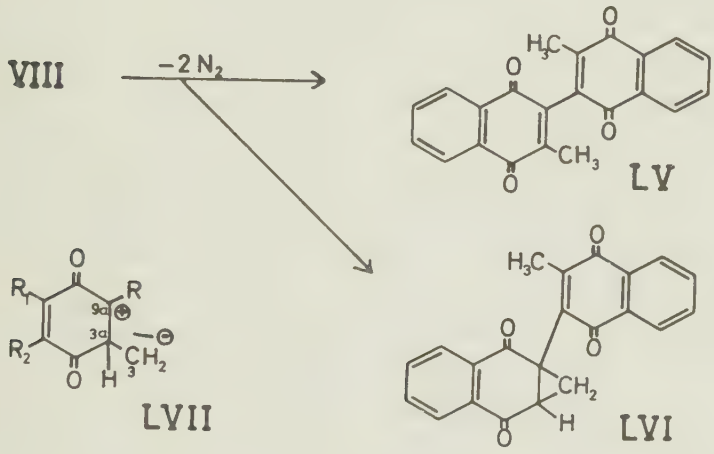
Nachdem die Oxydation von Addukt VIII in alkalischem Medium nur zu stickstoffhaltigen Verbindungen führte, war zu prüfen, ob unter anderen Reaktionsbedingungen eine selektive Spaltung der C-9a—N- und C-9'a—N-Bindung erfolgen kann. Prinzipiell ist auch diese Reaktion durch die Möglichkeit, ein mesomeriestabilisiertes Methyl-chinon auszubilden, energetisch begünstigt. Es wäre dies dann die dritte Variante, Addukt VIII durch Spaltung einer von C-9a bzw. C-9'a ausgehenden Bindung zu stabilisieren.

Man kochte Addukt VIII in absolutem Toluol 15 Minuten am Rückfluß (stürmische Gasentwicklung). Aus der gelbbraunen Lösung konnte das erwartete 3.3'-Dimethyl-bis-α-naphthochinon (LV)[x] in 50-proz. Ausbeute als gelbe, kristallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 242° isoliert werden. Folgende Ergebnisse liefern den Beweis dafür, daß LV entstanden war: 1. Die Analysenzahlen stimmen mit den für LV berechneten Werten überein, es wird kein Stickstoff gefunden. 2. Die Valenzschwingungsabsorption der Chinoncarbonylgruppen im IR-Spektrum liegt bei 1658/cm (6.03 μ), die der Chinondoppelbindungen bei 1610/cm (6.21 μ), keine Bande tritt im Bereich von NH- und OH-Gruppen auf. Ähnlichkeit des Spektrums mit dem des 2-Methyl-α-naphthochinons besteht nicht, es ist danach auszuschließen, daß eine Spaltung der C-9a—C-9'a-

---

x) Systematische Bezeichnung: Bis-[naphthochinon-(1.4)-methyl-(3)-yl-(2)]

Bindung und eine Eliminierung von Stickstoff stattgefunden hat. 3. Das NMR-Spektrum zeigt neben zwei Signalgruppen bei τ = 1.87 und τ = 2.22 für acht aromatische Protonen nur noch ein Singulett bei τ = 7.92 (relat. Int. sechs), das durch die beiden Methylgruppen in 3.3'-Stellung ausgelöst wird.

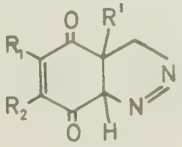


Die Löslichkeit von LV in organischen Solventien ist um Größenordnungen besser als die des Bis-α-naphthochinons (VIIa). Die Methylgruppen verhindern einmal die koplanare Einstellung der beiden Molekülhälften, zum andern schirmen sie das Molekül sterisch ab. Durch beide Einflüsse werden zwischenmolekulare Kräfte, die bei VIIa die Löslichkeit herabsetzen, weitgehend ausgeschlossen. Dies Ergebnis steht im Einklang mit den Löslichkeitsunterschieden beim Actinorhodin und Dimethyl-actinorhodin [9].

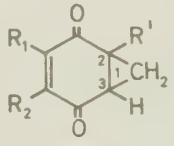
Am Stuart-Modell von LV läßt sich zeigen, daß die Methylgruppen und die Chinoncarbonylgruppen in o-Stellung zur beide Molekülhälften verknüpfenden C—C-Bindung die freie Drehbarkeit um diese Bindung aufheben. Die Substituenten sind in ihrer Lage zueinander fixiert, das

Molekül wird asymmetrisch. Für das isolierte Präparat konnte jedoch kein Drehwinkel gemessen werden, da Addukt VIII selbst ein Gemisch stereoisomerer Verbindungen darstellt (vier Asymmetriezentren an C-3a, C-9a und C-3'a, C-9'a ; eine meso-Verbindung und ein Antipodenpaar sind denkbar) und die Eliminierung von Stickstoff mit Sicherheit nicht stereospezifisch verläuft.

LV entsteht aus Addukt VIII nach kurzer Zeit und in guter Ausbeute. Dies kann als Hinweis gewertet werden, daß das C-Atom des Diazomethans die Chinondoppelbindungen in VIIa in 3- und 3'-Stellung angreift. Erfolgt die Anlagerung in umgekehrter Richtung (Partialformel LVIII), erhält man LV nur, wenn sich in beiden Molekülhälften nach der Stickstoff-Eliminierung ein Cyclopropanring schließt (LIX), dessen C-1–C-2-Bindung wieder geöffnet wird. Eine derartige Reaktion ist sicher nicht begünstigt.



LVIII



LIX

Erwärmt man Addukt VIII statt in Tuluol in Eisessig, so setzt ebenfalls spontan Gasentwicklung ein. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich LV jedoch nur in 20-proz. Ausbeute durch Chromatographie an saurem Kieselgel aus Benzol abtrennen. Eine zweite, langsamer wandernde Zone enthielt eine blaßgelbe, kristallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 225-226°, die ihren Analysenzahlen nach (es wurde kein Stickstoff gefunden) die gleiche Summenformel hat wie LV. Die Ausbeute lag bei 20% d. Th. Das NMR-Spektrum in Deuterochloroform zeigt neben zwei getrennten Signalgruppen für acht aromatische Protonen eine weitere Signalgruppe zwischen τ = 7.10 und τ = 8.30 (mit Spitzen bei τ = 7.68 und 7.79),

deren Gesamtintensität sechs Wasserstoffatomen entspricht. Im IR-Spektrum liegen keine Banden im Bereich von NH-und OH-Valenzschwingungen. Im Carbonylbereich treten zwei Absorptionsmaxima auf: bei 1689/cm (5.92 μ), CO einfach konjugiert ; bei 1664/cm (6.01 μ), CO-Chinon. Die Bande bei 1629/cm(6.14 μ) beweist die Anwesenheit einer chinoiden Doppelbindung. Für die isolierte Substanz kann LVI als Strukturformel vorgeschlagen werden. Danach ist in der einen Molekülhälfte ein Methylchinon (Methyl-Signal im NMR-Spektrum bei τ= 7.68), in der anderen ein Cyclopropanring entstanden (Signalgruppe bei τ= 7.10 bis 8.30 ppm, vermutlich mit ABX-Aufspaltung).

Für die vorliegenden Reaktionen kann folgender Mechanismus diskutiert werden: Unter Mitnahme des bindenden Elektronenpaares von C-9a bzw. C-9'a wird Stickstoff eliminiert. Das ionische Zwischenprodukt LVII stabilisiert sich entweder durch Wanderung des angularen Wasserstoffatoms von C-3a als Proton zum Carbanion und Ausbildung der Chinondoppelbindung, oder durch nucleophilen Angriff von C-3 an C-9a, der zu einem Cyclopropan-Derivat führt. Auf Sekundärreaktionen eines Fragments LVII wird zurückzuführen sein, daß die Ausbeute an LV nicht über 50% d. Th. liegt. Bei Raumtemperatur ist Addukt VIII in den verwendeten Solventien längere Zeit beständig[x]. Die thermische Aktivierung des Moleküls lockert ausschließlich die C—N-Bindungen und bewirkt die Eliminierung von Stickstoff aus beiden Molekülhälften. Bei sorgfältigem Ausschluß nucleophiler und elektrophiler Agentien konnten Produkte, die durch Spaltung von C—C-Bindungen entstehen, nicht nachgewiesen werden.

---

x) Das Actinorhodin-Diazomethan-Addukt zerfällt schon bei Raumtemperatur zum Dimethyl-actinorhodin [9], die Beständigkeit der C—N-Bindungen wird durch Substituenten an einem Diazomethan-Addukt beeinflußt.

II. Der Abbau durch elektrophile Agentien

a) Der Abbau in saurer Lösung

Bis-α-naphthochinon (VIIa) überführte man in Chloroform mit ätherischem Diazomethan in Addukt VIII und schüttelte drei Stunden bei Raumtemperatur an der Luft mit wenig konz. Salzsäure. Das isolierte bräunliche Reaktionsprodukt wurde mit Diazomethan nachmethyliert, es ließen sich dann durch Chromatographie an saurem Fluorescenz-Kieselgel aus Chloroform die N-Methyl-naphthindazolochinone(4 5) (XIIIa und XIIIb) in 80-proz. Ausbeute abtrennen. Damit war gezeigt, daß Addukt VIII, ohne mit Alkali in Berührung zu kommen, zu IXa abgebaut wird.

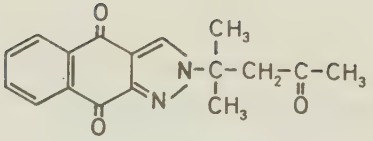
Bei anderen Versuchen wurde Addukt VIII nicht in Chloroform mit Säuren umgesetzt, sondern in fester Form in eine saure Reaktionslösung eingerührt. Dabei erschien es sinnvoll, Salzsäure mit einem organischen Lösungsmittel gemischt anzubieten, um einen lösungsvermittelnden Einfluß auf Addukt VIII zu gewährleisten. Da Addukt VIII und Naphthindazolochinon-(4 5) (IXa) in allen Solventien nur sehr wenig löslich sind, war auf jeden Fall sicher gestellt, daß nicht umgesetztes VIII oder entstandenes IXa abfiltriert werden konnte und man rasch einen Überblick auf die Gesamtausbeute erhielt.

Beim Einrühren von Addukt VIII in Eisessig/Salzsäure färbte sich die Lösung anfänglich intensiv gelb. In dem Maße, wie VIII sich auflöste, verfärbte sich die Farbe über orangegelb nach braungelb und war nach 30 stdg. Rühren an der Luft bei Raumtemperatur dunkelbraun geworden. Der ausgefallene, farblose Niederschlag bestand aus IXa. Die Ausbeute lag bei 82% d. Th.; im Filtrat ließ sich nur noch wenig IXa nachweisen. Unter der Annahme, daß die Spaltung von Addukt VIII durch Säuren in Analogie zum asymmetrischen Abbau nach K. H. Schulmeyer [10] eine Disproportionierung darstellt, bei der zu gleichen Teilen Chinon IXa und

Hydrochinon LXVa entstehen, konnte man die geringe Ausbeute an IXa darauf zurückführen, daß das Hydrochinon LXVa nicht quantitativ zum Chinon oxydiert worden war und sich dadurch dem Nachweis entzogen hatte. Man ließ Addukt VIII in Eisessig/Salzsäure unter Zusatz von wenig Wasserstoffperoxyd reagieren, dabei ging es sofort in Lösung. In der blaßgelben Reaktionslösung konnte auch nach mehrstdg. Rühren kein IXa nachgewiesen werden. Offenbar wird Addukt VIII in unbekannter Weise oxydativ abgebaut. Fügte man Wasserstoffperoxyd erst hinzu, als Addukt VIII schon zwei Stunden im sauren Medium reagiert hatte, hellte sich die Farbe der Lösung sofort nach gelb auf, die Ausbeute an ausgefallenem IXa lag bei 40% d. Th. Auch der Zusatz von Eisen(III)chlorid brachte keine Verbesserung der Ausbeute.

Um zu entscheiden, wieviel nicht umgesetztes Addukt VIII oder IXa-Abbauprodukt nach 15 stdg. Säurebehandlung überhaupt vorhanden war, wurde die saure Reaktionslösung im Vakuum zur Trockene gebracht und der Rückstand in wäßrigem Alkalihydroxyd digeriert. Dabei geht IXa in Lösung, ebenso aber noch vorhandenes Addukt VIII, das zu IXa abgebaut wird, und vorhandene Leukoverbindung, die sich leicht zum Chinon oxydieren läßt. Nach Ansäuern isolierte man ein rötliches Produkt, aus dem IXa auch nur in 33-proz. Ausbeute in Form seiner N-Methyl-Derivate erhalten wurde. Somit war die geringe Ausbeute an IXa nicht auf eine unvollständige Spaltung von Addukt VIII zurückzuführen. Es mußte noch in anderer Weise reagieren können, daher suchte ich nach weiteren Reaktionsprodukten, deren Struktur Aufschlüsse über Nebenreaktionen lieferte (s. Kap. II/b).

Die Ausbeute beim Abbau von Addukt VIII in saurem Medium ließ sich durch Verwendung von Aceton statt Eisessig als lösungsvermittelndes Solvens auf 55% d. Th. steigern. Jedoch isolierte man dabei nicht IXa, sondern 2-[2'-Methyl-pentanon-(4')-yl-(2')]-naphthindazolchinon-(4.9)(LX), das sich unter Wasseraustritt aus IXa und dem in saurer Lösung aus Aceton entstandenen Diacetonalkohol gebildet hat. LX ist eine farblose, kristallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 163°, die mit alkalischer Dithionitlösung



LX

eine rote Küpe liefert, wonach sie in die Reihe der N_2-Derivate von IXa eingeordnet werden kann[16]. Dies bestätigt auch der Verlauf der UV-Absorptionskurve (λ_{max} 313, 265, 245 mμ) und das niedrige Redoxpotential (E_o = + 100 mV). Der Beweis, daß LX einen 2-Methyl-pentanon-(4)-yl-(2)-Rest trägt, ergibt sich aus Folgendem: 1. Die Analysenzahlen stimmen mit den aus der Summenformel $C_{17}H_{16}N_2O_3$ berechneten Werten überein. 2. Die Valenzschwingungsbande für zwei CO-Chinon ist aufgespalten mit Maxima bei 1664/cm (6.01 μ) und 1683/cm (5.94 μ). Eine weitere Absorption bei 1712/cm (5.84 μ) gehört zu einer acetonähnlichen CO-Gruppe, die im Seitenrest stehen muß. 3. Neben Signalen für vier aromatische Protonen (zwei Gruppen bei τ = 2.25 und 1.87) und das Pyrazol-C_3-Proton bei τ = 1.80 liegen im NMR-Spektrum in Deuterochloroform je ein Singulett bei τ = 8.19 (relat. Int. sechs, geminale Methylgruppen), bei τ = 7.93 (relat. Int. drei, Methylgruppe benachbart zu CO, zum Vergleich : Aceton τ = 7.87) und bei τ = 6.72 (relat. Int. zwei , Methylengruppe neben CO und quartärem C-Atom benachbart zum Pyrazolring).

Damit war gezeigt, daß Addukt VIII auch in saurer Lösung in über 50-proz. Ausbeute an der C-9a—C-9'a-Bindung gespalten werden kann. Isoliertes IXa stammt aus beiden Molekülhälften.

b) Die partielle Eliminierung von Stickstoff als Konkurrenzreaktion

F. M. Dean und P. G. Jones[4] konnten bei Diazomethan-Addukten von

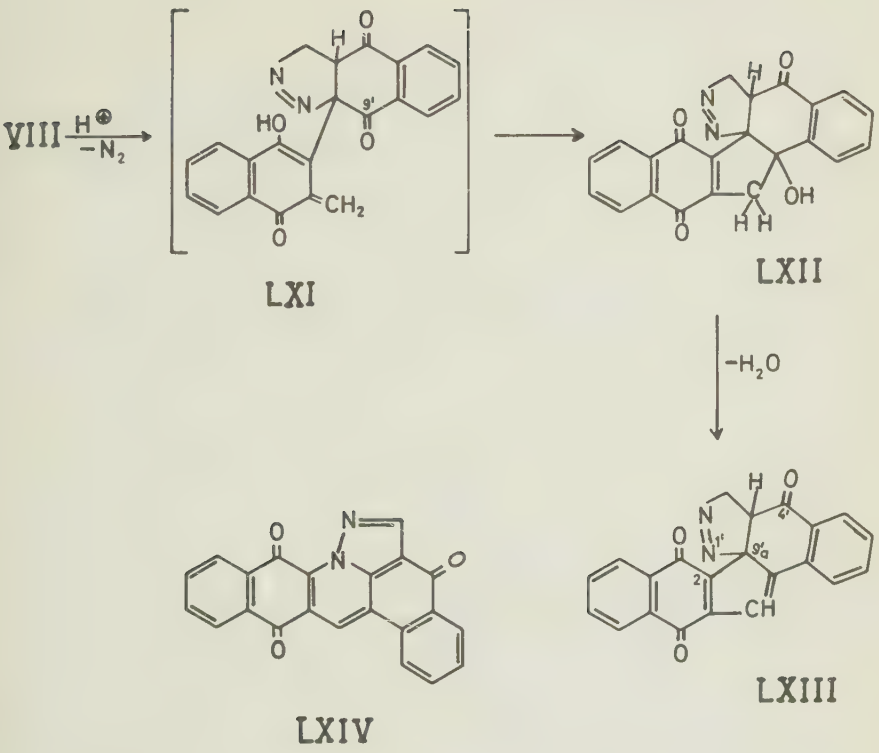
2-Alkyl-α-naphthochinonen zeigen, daß diese in Gegenwart saurer Reagentien schon bei Raumtemperatur leicht Stickstoff verlieren und sich als Cyclopropan-Derivate stabilisieren. Es lag nahe, auch bei Addukt VIII in saurem Medium mit einer Abspaltung von Stickstoff zu rechnen, die als Konkurrenzreaktion den Abbau zu IXa zurückdrängt. Vorversuche zeigten, daß Addukt VIII sich in konz. Schwefel-oder Perchlorsäure unter stürmischer Gas- und Wärmeentwicklung löst, doch konnten auch beim Eintragen von VIII in eisgekühlte Säure keine definierten Produkte erhalten werden, die Hauptmenge der Substanz verkohlte. Die auftretende Gasentwicklung weist jedoch auf spontane Stickstoffabspaltung hin.

Aus dem Filtrat der Eisessig/Salzsäure-Reaktionslösung (32% d. Th. IXa waren abfiltriert worden) ließ sich durch Chromatographie an neutralem Kieselgel aus Chloroform ein gelbe, kristallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 244° abtrennen, die im Vergleich mit Addukt VIII (Ber. N 14.1) nur noch ca. die Hälfte Stickstoff (Gef. N 8.16) enthielt. Da aus Diazomethan-Addukten Stickstoff als N_2 abgespalten wird, war diese Reaktion offenbar nur in einer Molekülhälfte ohne Spaltung der C-9a—C-9'a-Bindung abgelaufen. Das Grundgerüst des Bis-α-naphthochinons mit 20 C-Atomen sowie zwei C-Atomen vom Diazomethan sollte noch vorhanden sein. Die Analysenzahlen bestätigen die Annahme , es errechnet sich $C_{22}H_{12}N_2O_3$ als kleinste Summenformel. Das zugehörige Molekulargewicht von 352 wurde durch das Massenspektrum (M^+ bei m/e 352) sichergestellt. Das gelbe Reaktionsprodukt ist danach aus Addukt VIII durch Abspaltung von zwei N-Atomen und Verlust von Wasser hervorgegangen.

Wenn die in Addukt VIII beide Molekülhälften verknüpfende C—C-Bindung nicht gespalten worden ist und die Reaktion, die zum gelben Produkt führt, unter Stickstoff-Eliminierung einsetzt, kann in einem Zwischenprodukt LXI die Methylen-Gruppe prinzipiell mit jeder der vier Carbonylgruppen durch Angriff auf das Carbonyl-C-Atom mit nachfolgender Wasserabspaltung reagieren. Am Dreiding-Modell läßt sich zeigen, daß eine Reaktion mit dem C-9'-Atom sterisch am meisten begünstigt ist. Der entstehende Alkohol

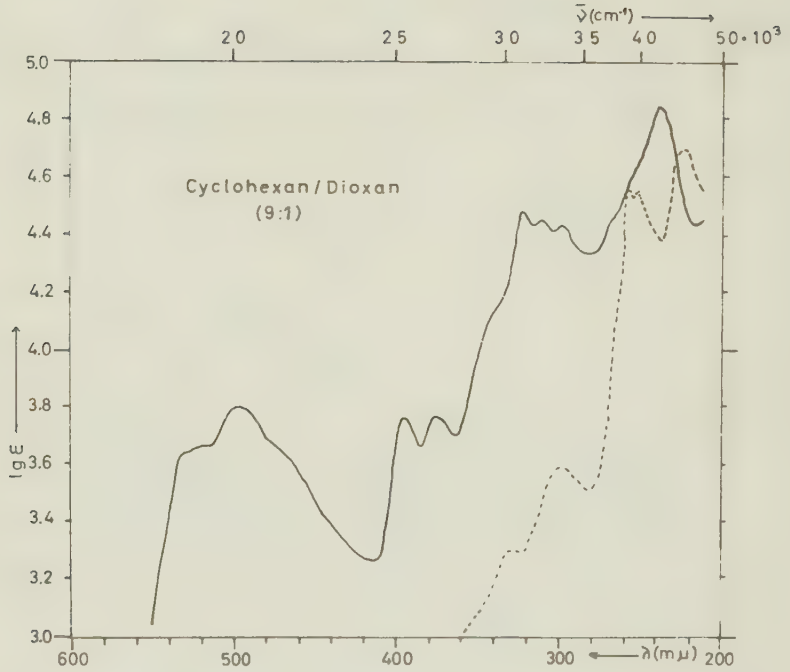
LXII wird zum Cyclopentadien-Derivat LXIII dehydratisiert. Für LXIII als Strukturformel des gelben Reaktionsproduktes sprechen folgende Befunde: 1. Mol.-Gew. und Analysenzahlen passen auf die zugehörige Summenformel. 2. In wäßrigem Alkalihydroxyd ist LXIII unlöslich, nach Zugabe von Dithionit bildet sich eine gelbbraune Küpe, aus der beim Schütteln an der Luft das Chinon wieder ausflockt. 3. Die drei Sauerstoffatome sind in ihrer Funktion aufgrund des IR-Spektrums als Carbonylgruppen festgelegt: bei 1684/cm (5.94 μ) zwei CO-Chinon, ein CO bei 1733/cm (5.77 μ). Dem Dreiding-Modell von LXIII nach wird die einzelne Carbonylgruppe (am C-4') aus sterischen Gründen mit ihren π-Orbitalen aus einer gemeinsamen Ebene mit dem Benzolring herausgedreht, ferner ist der Sechsring, an dem sie hängt, ziemlich gespannt. Damit ließe sich erklären, daß die Valenzschwingungsbande dieser formal einfach konjugierten Carbonylgruppe nach ungewöhnlich hoher Wellenzahl verschoben ist. 4. Im Bereich von OH- und NH-Gruppen liegt im IR-Spektrum keine Absorption. Unter der Annahme, daß C-9'a unverändert asymmetrisch ist, müssen die beiden N-Atome in LXIII als Azogruppe gebunden sein [Bande bei 1574/cm (6.35 μ)]. 5. In Deuterochloroform ist XLIII sehr wenig löslich, dennoch läßt sich dem NMR-Spektrum einiges entnehmen: Im aromatischen Bereich liegen Signalgruppen für acht aromatische Protonen. Zwischen τ = 6.0 und τ = 7.5 befinden sich Signale für zwei, bei τ = 7.55 ein Triplett (oder zwei Dubletts) für ein aliphatisches H-Atom. Diese Peaks könnten der benachbarten Methylen-und Methingruppe zugeordnet werden, für die eine ABX-Aufspaltung zu erwarten wäre. Bei τ = 0.57 liegt ein Singulett für ein H-Atom. Da LXIII keine NH- oder OH-Gruppen enthält, kommt nur eine ziemlich stark aktivierte CH-Gruppe für dieses Signal in Betracht, es müßte durch das H-Atom am Cyclopentadienring ausgelöst werden.

Bei kurzem Erhitzen über den Schmelzpunkt (auf 250°) verliert LXIII nicht Stickstoff, sondern läßt sich in eine hellrote, kristallisierte, stickstoffhaltige Verbindung vom Schmelzpunkt 336° umwandeln, die nach Analysenzahlen und Massenspektrum (M^+ bei m/e 350) die Summenformel



$C_{22}H_{10}N_2O_3$ hat. LXIII ist formal zu einer roten Verbindung dehydriert worden. Die Ausbeute lag bei 25% d. Th.

Der Verlauf der UV-Absorptionskurven der beiden Verbindungen (s. Abbild. 6, Seite 58) zeigt keinerlei Zusammenhang, der auf eine gemeinsame Molekülstruktur schließen läßt. Die beobachtete starke bathochrome Verschiebung der langwelligsten Absorptionsbande und der Anstieg ihrer Extinktion sind, da die Größe des Moleküls festliegt, nur denkbar, wenn alle Molekülteile in ein Konjugationssystem mit einbezogen werden. Voraussetzung dafür ist jedoch die Lösung einer vom quartären C-9'a ausgehenden Bindung, denn dieses C-Atom verhinderte bislang eine Einebnung des



Abbild. 6 Absorptionsspektren in Cyclohexan/Dioxan
- - - - - - - gelbes Reaktionsprodukt (Cyclopentadien-Derivat LXIII)
——— rotes Dehydrierungsprodukt (LXIV)

Konjugationssystems. Für die Bildung des roten Produktes ließe sich formal folgender Verlauf vorschlagen: Nucleophiler Angriff von N-1' mit seinem freien Elektronenpaar auf C-2, gleichzeitiges Lösen der C-2—C-9'a-Bindung unter Mitnahme des bindenden Elektronenpaares nach C-9'a, anschließende Dehydrierung des Heteroringes zum Pyrazolring, so daß

LXIV als Endprodukt formuliert werden kann. LXIV ist eben gebaut, wenngleich auch die Ringsysteme durch den dreibindigen Stickstoff und das Aneinandergrenzen von Fünf- und Sechsringen nicht spannungsfrei sind. Molekulargewicht und Analysenzahlen passen auf die vorgeschlagene Strukturformel. LXIV löst sich nicht in wäßrigem Alkalihydroxyd, bildet aber nach Zugabe von Dithionit eine blaue Küpe, aus der beim Schütteln an der Luft das rote Chinon wieder ausflockt. Das IR-Spektrum zeigt Banden bei 1672/cm(5.98 μ) für zwei CO-Chinon und bei 1712/cm (5.84 μ) für eine CO-Gruppe, deren π-Bindungsordnung durch die Ringeinflüsse stark erhöht sein muß, denn die Valenzschwingungsbande solcher Gruppen liegt normalerweise bei kleinerer Wellenzahl.

Der endgültige Beweis für die vorgeschlagene Struktur von LXIII als auch des roten Dehydrierungsproduktes LXIV steht noch aus. Als sicher kann jedoch gelten, daß bei Addukt VIII auch in saurer Lösung eine Reaktionsverzweigung an C-9a (bzw. C-9'a) möglich ist. Es laufen hier die Spaltung der C-9a—C-9'a-Bindung und eine partielle Stickstoff-Eliminierung, die einen Abbau verhindert, nebeneinander ab. Dabei führt die unerwünschte Konkurrenzreaktion in ihrem Verlauf zu einer zusätzlichen C-C-Verknüpfung der beiden Molekülhälften, bei der ein polycyclisches Chinonsystem entsteht. Die Ausbeute an gelbem Chinon LXIII lag bei 24-43% d. Th. in einzelnen Versuchen. Die Vielzahl weiterer, z. Tl. gefärbter Nebenprodukte, die beim Chromatographieren der Rohsubstanz beobachtet wurden, ist vermutlich auf einen unvollständigen Verlauf dieser Reaktion oder auch auf eine weitere Reaktionsverzweigung am Zwischenprodukt LXI zurückzuführen. Unter den gewählten Bedingungen (Eisessig/Salzsäure) wird der Abbau zu Naphthindazolchinon-(4. 9) (IXa) stark zurückgedrängt.

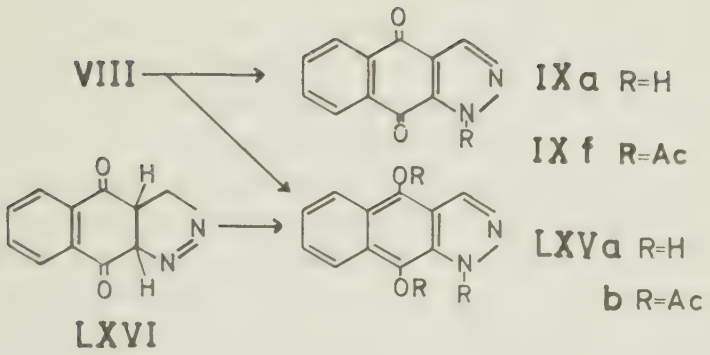
c) Der Abbau unter acetylierenden Bedingungen

Zu klären war, ob die Spaltung der C-9a—C-9'a-Bindung in saurer Lösung 1. von der Oxydation unabhängig ist oder 2. nur in Gegenwart oxydierender Agentien (z. B. Luft-O_2) abläuft. In wäßrigem Alkalihydroxyd

war ein Reaktionsablauf nach Weg 2 bewiesen worden, es sollte versucht werden, auch für den Abbau in saurer Lösung eine Entscheidung zu treffen.

Vorbedingung für die Untersuchung ist, daß man in gereinigten Lösungsmitteln unter Stickstoff arbeitet. Verläuft die Reaktion nach Weg 2, sollte Addukt VIII längere Zeit unverändert bleiben und müßte quantitativ zurückgewonnen werden können. Setzt aber nach Weg 1 unter diesen Bedingungen eine Spaltung ein, wird sie einer Disproportionierung gleichzusetzen sein, es entstehen Chinon IXa und Hydrochinon LXVa, die in saurer Lösung einen Chinhydron-Komplex bilden. Eine derartige Verbindung läßt sich mit Sicherheit nur schwer isolieren und identifizieren, da sie aufgrund des kleinen Redoxpotentials von IXa (E_o = + 150 mV) an der Luft leicht oxydierbar ist. Vorversuche zeigten, daß Addukt VIII durch Säuren auch unter Luftausschluß rasch verändert wird, damit war ein Hinweis auf einen Reaktionsablauf nach Weg 1 gegeben. Zwingend werden die Überlegungen jedoch erst dann, wenn sich IXa und LXVa nebeneinander in der Reaktionslösung nachweisen lassen. Dazu erschien es aussichtsreich, den Abbau nicht durch Protonen (mit Essigsäure oder Wasser als Überträger) zu erwirken, sondern ihn unter acetylierenden Bedingungen vorzunehmen, in Acetanhydrid mit wenig Pyridin als Katalysator. Als Agens tritt hierbei das Acylium-Ion im Pyridin-Komplex auf. Dabei besteht die Aussicht, die Molekülhälften als 1-Acetyl-naphthindazolchinon -(4. 9) (IXf) und 1-Acetyl-4. 9-diacetoxy-naphthindazol (LXVb) zu fassen.

Das Diazomethan-Addukt LXVI von α-Naphthochinon geht beim Erwärmen in Acetanhydrid unter Luftausschluß in guter Ausbeute in das Leukotriacetat IXf über [29]. Für die Bildung der energieärmeren Leukoverbindung ist nur die Enolisierung der Carbonylgruppen mit den Wasserstoffatomen an C-3a und C-9a, sowie Wasserstoffverschiebung im Heteroring erforderlich, auch ohne Zusatz von Katalysator entsteht das Leukoacetat. Das Diazomethan-Addukt VIII enthält in jeder Molekülhälfte nur eine enolisierbare Gruppierung. Durchkonjugierte Systeme entstehen erst nach



Spaltung der C-9a—C-9'a-Bindung, die dafür nötige Aktivierungsenergie wird beim Erwärmen von VIII in Acetanhydrid nicht aufgebracht. Es entsteht in 48-proz, Ausbeute 3.3'-Dimethyl-bis-α-naphthochinon (LV), auch in Spuren treten keine Abbauprodukte auf. Erwärmte man Addukt VIII jedoch in Acetanhydrid mit wenig Pyridin, so bildete sich kein LV mehr, dagegen waren im UV-Licht fluoreszierende Verbindungen und IXf nachzuweisen.

Die beim Abbau zu erwartenden Acetate wurden von F. M. Dean und P. G. Jones [29] zuerst beschrieben. Für Vergleichszwecke mußten sie in reiner Form dargestellt werden, vor allem waren die Ausbeuten bei ihrer Bildung aus IXa genau zu bestimmen.

1. 1-Acetyl-naphthindazolchinon-(4.9) (IXf) entsteht beim Erwärmen von IXa in Acetanhydrid/Pyridin in 82-proz. Ausbeute als farblose, kristallisierte Verbindung, die sich im Hochvakuum unzersetzt sublimieren läßt. IXf wird auch beim Erwärmen in reinem Acetanhydrid oder Acetanhydrid mit Perchlorsäure als Katalysator gebildet. Da die N-Acetylgruppe sehr locker gebunden ist und in allen OH-haltigen Solventien leicht verseift wird,

die Reaktionslösung mit saurem Katalysator ohne diese jedoch nicht aufgearbeitet werden kann, wurde davon Abstand genommen, Addukt VIII in Acetanhydrid/Perchlorsäure abzubauen. In Analogie zu den isomeren N-Methyl-Derivaten von IXa [7] sollten auch zwei isomere Acetate entstehen können. Das isolierte Präparat war jedoch chromatographisch einheitlich. Offenbar unterscheiden sich die Tautomeren von IXa in ihrem Energieinhalt. Selbst wenn sich anfangs gemäß einem vorliegenden Gleichgewicht beide Acetate bilden, so bleibt doch genügend Zeit für eine Umacetylierung zum energieärmeren Chinon. Eine derartige Umwandlung ist bei der Methylierung ausgeschlossen, man findet dort beide Derivate in Ausbeuten, die vom Reaktionsmedium abhängig sind. Die 1-Stellung der Acetylgruppe in IXf ist nicht bewiesen, jedoch ergeben sich beim Vergleich mit den N-Methyl-Derivaten XIIIa und XIIIb aufgrund von Schmelzpunkten und R_F-Werten mehr Parallelen zu XIIIa, so daß die vorgeschlagene Formulierung von IXf wahrscheinlich ist.

2. 1-Acetyl-4.9-diacetoxy-naphthindazol (LXVb) bildet sich aus IXa beim Erwärmen in Acetanhydrid/Pyridin mit Zinkstaub als Reduktionsmittel. Durch Chromatographie an saurem Kieselgel aus Chloroform/Benzol ließ sich das gesuchte Triacetat LXVb nur in 12-proz. Ausbeute als farblose, kristallisierte Verbindung abtrennen. Der Schmelzpunkt liegt mit 201-202° um 19° höher als der in der Literatur angegebene [29]. Nur durch Kristallisation konnte LXVb aus dem rohen Reduktionsprodukt nicht rein erhalten werden.

Die Lösungen von LXVb in Chloroform zeigen im UV-Licht eine intensive blaue Fluoreszenz, wie sie bei tricyclischen, aromatischen Systemen (Anthracen-Reihe) zu erwarten ist. (λ_{max} in Cyclohexan : 370, 353, 327, 312, 298 mμ). Die Inhaltsstoffe aller anderen Zonen, die sich beim Chromatographieren des Rohproduktes bildeten, zeigten vergleichsweise nur schwache Fluoreszenz. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein isomeres Leukoacetat (mit der Acetylgruppe am anderen N-Atom). Als Grund für die geringe Ausbeute an LXVb muß man annehmen, daß die Reduktion entweder über die Hydrochinonstufe hinausgeht, oder sich

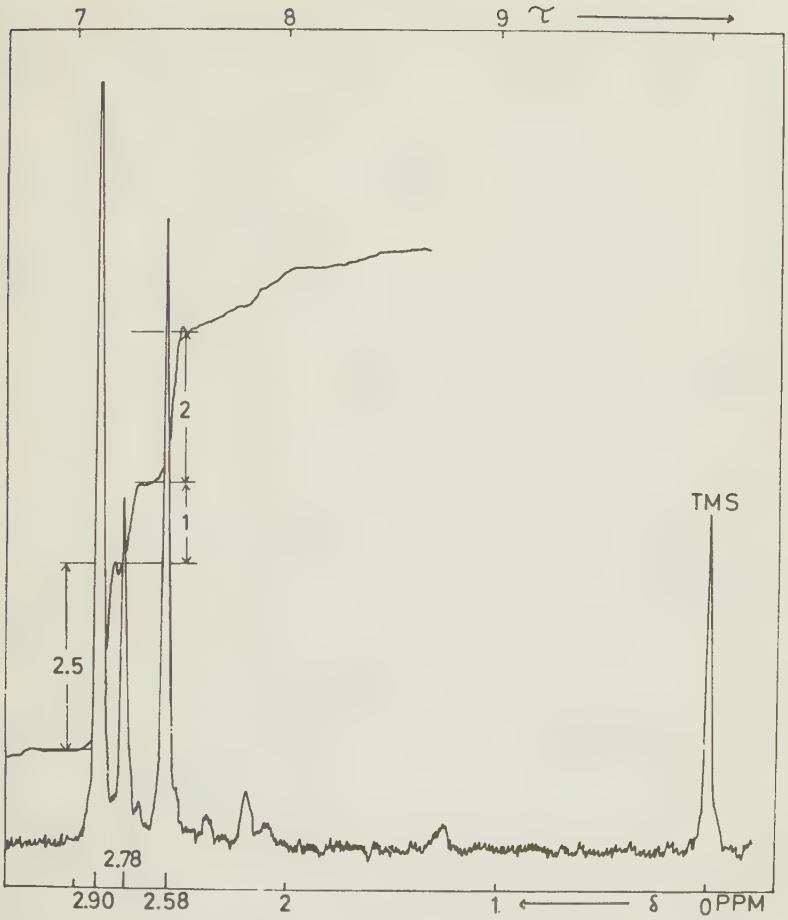
primär gebildetes Hydrochinon vor der Acetylierung zersetzt (z. B. Stickstoff abspaltet). LXVb selbst ist auch in OH-haltigen Lösungsmitteln so beständig, das die Bildung der Nebenprodukte erst beim Aufarbeiten der Reaktionslösung ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich mit den Leukoacetaten der isomeren N-Methyl-naphthindazolchinone-(4. 9) [16] zeigt LXVb nach Schmp. und R_F-Wert, vor allem aber im IR-Spektrum mehr Ähnlichkeit mit dem 1-Methyl-leukoacetat, so daß auch bei LXVb die 1-Stellung der Acetylgruppe angenommen werden darf. Der Verlauf der UV-Absorptionskurve in Cyclohexan ist bei beiden gleich, nur führt der Austausch der Methylgruppe am Pyrazol-N_1 gegen die Acetylgruppe zu einer hypsochromen Verschiebung der Banden um 20 mμ (1-Methyl-leukoacetat : λ_{max} 390, 371, 328, 312, 300 mμ). Im Gegensatz zu 9. 10-Diacetoxy-anthracen-Derivaten [30] wirkt sich trotz isoelektronischem Aufbau mit diesen ein Austausch von Substituenten am heteroaromatischen Ring ganz erheblich auf die Anregungsenergien für π-π^*-Übergänge aus.

Für einen Abbau mit genauer Bestimmung der Ausbeute ließ man Addukt VIII unter Stickstoff in Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur oder im Wasserbad bei 40° reagieren. Die Temperatur hatte auf die Ausbeute an Abbauprodukten keinen Einfluß, sie erhöhte nur die Reaktionsgeschwindigkeit. Addukt VIII bleibt beim Übergießen mit dem Reaktionsmedium anfangs unverändert. In dem Maße, wie es sich auflöst, färbt sich die Lösung gelb, dabei steigen vereinzelt Gasblasen auf. Beim Chromatographieren des rohen Reaktionsproduktes an saurem Kieselgel aus Chloroform ließ sich eine blaßgelbe Substanz rein erhalten, die in allen Eigenschaften mit IXf übereinstimmte, und ein farbloses Produkt (die Chloroformlösung fluoreszierte im UV-Licht intensiv blau), das mit LXVb identisch war. Im NMR-Spektrum von IXf liegt bei $\tau = 7.09$ das Signal der N-Acetylgruppe, bei LXVb ist dieses mit $\tau = 7.22$ deutlich zu höheren Feldern verschoben, daneben liefert LXVb ein aufgespaltenes Signal ($\tau = 7.42$ und 7. 44) doppelter Intensität, das den beiden Acetoxygruppen zugehört.

Da IXf und LXVb einen sehr ähnlichen R_F-Wert haben und eine vollständige Trennung wegen der Gefahr , daß die N-Acetylgruppen partiell verseift werden, Schwierigkeit bereitete, schlug man zur Bestimmung ihrer Ausbeute im Reaktionsprodukt folgenden Weg ein: Der erste Teil der Hauptzone (IXf enthaltend) wurde aufgefangen und ausgewogen, ebenso der zweite, fluoreszierende Teil. Abbildung 7, Seite 65 zeigt das NMR-Spektrum des Inhaltsstoffes dieser zweiten Zone (IXf und LXVb enthaltend). Die Signale der Acetylgruppen liegen an der gleichen Stelle wie bei den reinen Substanzen und sind soweit voneinander getrennt, daß aus der Integrationskurve das Mischungsverhältnis bestimmt werden kann [IXf : LXVb = 2.5 : 1; Fehler maximal 10%]. Da sich aus Addukt VIII nur je ein Mol IXf und LXVb bildet, errechnet sich eine Gesamtausbeute für IXf von 60% d. Th., für LXVb von 21% d. Th..

Für die unterschiedlichen Ausbeuten muß eine Konkurrenzreaktion verantwortlich gemacht werden, die das bei der Spaltung entstehende Hydrochinon verändert, bevor es sich als Leukoacetat stabilisiert hat. Man isolierte ein gelbes Nebenprodukt (in ca. 30-proz. Ausbeute), das nur noch 1 Proz. Stickstoff, aber 33.0 Proz. Acetyl enthielt. Im IR-Spektrum liegen intensive Carbonylbanden nur im Bereich von Acetylgruppen, nicht aber zwischen 5.8-6.2 μ, d.h. es fehlen CO-Keton oder CO-Chinongruppen. Da in Addukt VIII maximal immer nur zwei, nicht aber alle vier Ketogruppen in Acetoxygruppen überführt werden können, liefert das IR-Spektrum einen Hinweis, daß die Stickstoff-Eliminierung (beobachtete Gasentwicklung) erst nach der Spaltung der C-9a—C-9'a-Bindung erfolgt sein muß. Danach stellt die Substanz ein acetyliertes Naphthohydrochinon-Derivat dar.

Die vorangegangenen Versuche beweisen, daß Addukt VIII anaerob unter acetylierenden Bedingungen in Chinon und Hydrochinon zerfällt, die als Acetate IXf und LXVb abgetrennt werden konnten. Wird Luftsauerstoff nicht ausgeschlossen, entsteht überwiegend IXf (40-50% d. Th.), LXVb ist nur noch in Spuren nachzuweisen.

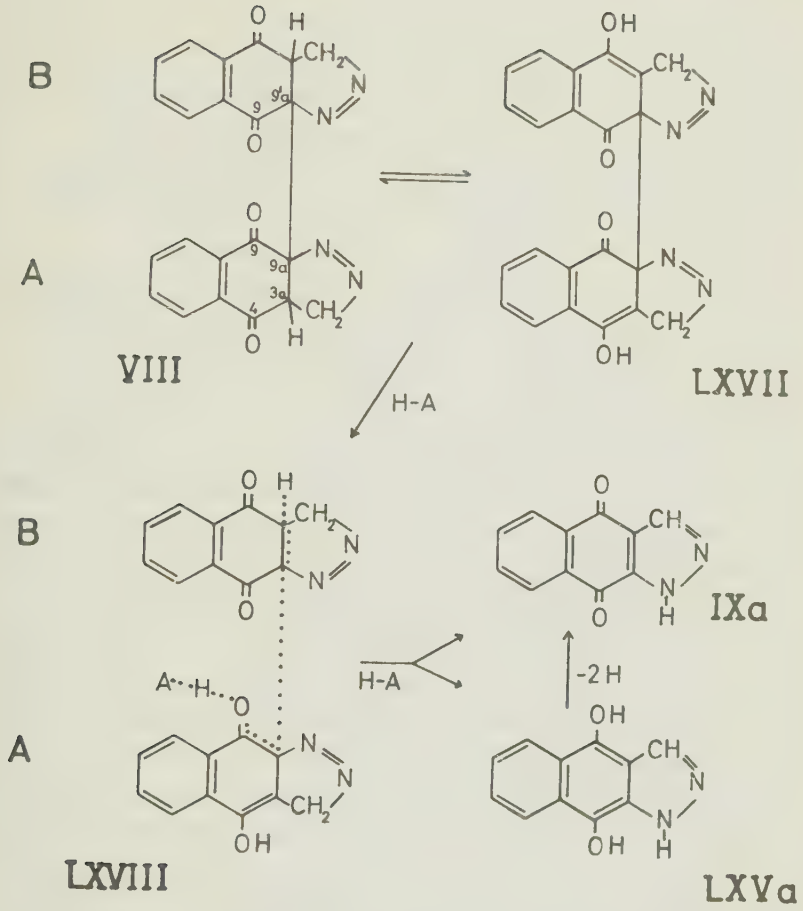


Abbild. 7 NMR-Spektrum (Acetatsignale) des Inhaltsstoffes von Zone 2 in Deuterochloroform (IXf und LXVb gemischt im Verhältnis 2.5 : 1)

d) Der Abbau-Mechanismus als Fragmentierung (1.4-Eliminierung)

Formal muß ein Mechanismus der Reaktion von Addukt VIII in saurem Medium eine Disproportionierung in Chinon IXa und Hydrochinon LXVa beschreiben (s. Formelbild Seite 67). Von Molekülteil B aus kann die Reaktion als säurekatalysierte ß-Eliminierung angesehen werden. Molekülteil A löst sich als Anion vom α-C-9'a-Atom ab, während ß-C-3'a-Atom unter Ausbildung einer Doppelbindung zwischen α-C und ß-C ein Proton verliert. Diese Formulierung erklärt jedoch nicht das Wesentliche der Reaktion, denn 1. wird in ihrem Verlauf eine C—C-Bindung gelöst, was für eine einfache ß-Eliminierung ungewöhnlich erscheint, und 2. sind in Addukt VIII beide Molekülhälften gleich aufgebaut, d.h. die für eine Eliminierung notwendige Asymmetrie der Ladungsverteilung bildet sich erst während der Reaktion aus.

Folgender Abbau-Mechanismus wird zur Diskussion gestellt: Am Anfang steht der Angriff der Säure auf Addukt VIII, der primär zu einer Assoziation mit den Carbonyl-Sauerstoffatomen führt. Erfolgt diese an der C-4- oder C-4'-Carbonylgruppe, so schließt sich in einer oder beiden Molekülhälften eine Enolisierung an, bei der das α-ständige anguläre H-Atom als Proton abgelöst wird. Im Enol LXVII sind die Kohlenstoff-Atome der betroffenen Sechringe bis auf C-9a bzw. C-9'a koplanar, diese Form ist daher energetisch sicher begünstigt, der Enolisierungsgrad läßt sich jedoch nur schwer abschätzen. Wird die C-9- oder C-9'-Carbonylgruppe angegriffen, so entsteht, wenn die Säure stark genug ist, die konjugierte Säure des Ketons, d.h. Addukt VIII wird protoniert. Vermutlich geht dies nur in einer Molekülhälfte, weil aufgrund der elektrostatischen Abstoßung der Angriff weiterer Säuremoleküle abgewehrt wird. Durch eine einseitige Protonierung (oder auch nur starke Assoziation mit der Säure H-A) verschiebt sich die Elektronendichte der Bindungen, die vom benachbarten C-9a ausgehen, etwas zur Carbonylgruppe hin. Formuliert man nach vorher



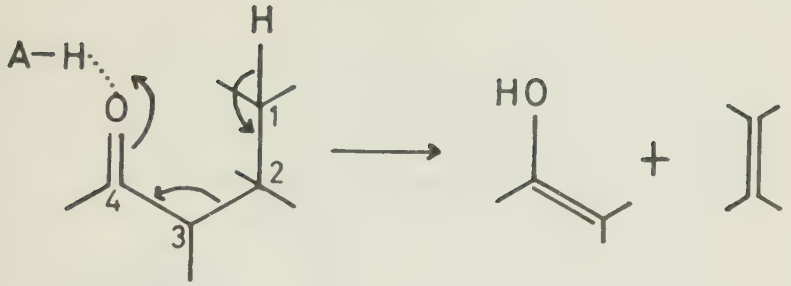
oder gleichzeitig erfolgter Enolisierung für Addukt VIII einen Übergangszustand LXVIII, so sind in diesem die Ringsysteme, die sich im Verlauf der Spaltung aromatisieren, schon so weit vorgebildet, daß die Aktivierungsenergie für den Abbau erheblich erniedrigt sein sollte, die Reaktionsgeschwindigkeit also ansteigt. Es kann daher 1. die Molekülhälfte A von C-9'a unter Mitnahme des bindenden Elektronenpaares abgelöst werden, nach Wasserstoffverschiebung im Heteroring entsteht LXVa, und 2. die

Molekülhälfte B sich (über eine Carbonium-Ion-Stufe oder in einem Synchron-Mechanismus) unter Abgabe eines Protons zu IXa stabilisieren. Ist Luftsauerstoff anwesend, wird LXVa zu IXa oxydiert. Die anfänglich tiefgelbe Farbe der sauren Reaktionslösung könnte von einem intermediär auftretenden, unbeständigen Chinhydron-Komplex herrühren.

Bei diesem Ablauf ist eine Reaktionsverzweigung aus dem Übergangszustand LXVIII heraus zu erwarten. Führt nach Angriff der Säure auf das Sauerstoffatom der C-9-Carbonylgruppe die Polarisierung der vom benachbarten C-9a ausgehenden Bindungen nicht zur Spaltung der Molekülhälften, dann kann sich LXVIII auch durch Mitnahme des bindenden Elektronenpaares vom N-1-Atom unter Aromatisierung (Naphthohydrochinon-Derivat) stabilisieren. Das entstehende Zwischenprodukt verliert leicht Stickstoff und reagiert (vermutlich nach Oxydation des Hydrochinons) mit seiner Methylengruppe durch Angriff auf das C-9'-Atom der anderen Molekülhälfte weiter (s. Formeln Seite 57). Für das isolierte gelbe Nebenprodukt war LXIII als Strukturformel vorgeschlagen worden.

Der Abbau-Mechanismus in Acetanhydrid/Pyridin sollte dem säurekatalysierten gleichzusetzen sein, nur das hier das Acylium-Ion (im Pyridin-Komplex) als elektrophiles Agens auftritt. Unter Luftausschluß ließen sich Chinon IXa und Hydrochinon LXVa (als Acetate) nebeneinander nachweisen, dieser Befund stützt den beschriebenen Reaktionsverlauf.

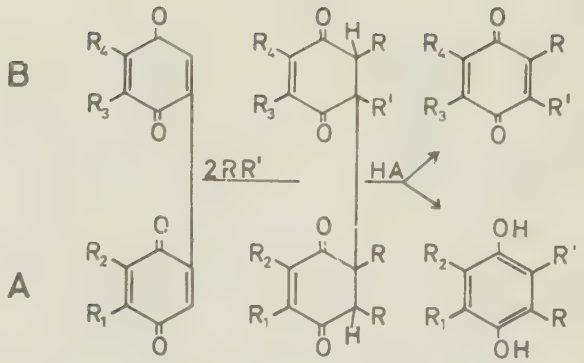
Reduziert man den Abbau nur auf die Atome und Bindungen, die unmittelbar beteiligt sind (s. Formelbild LXIX, Seite 69), dann läßt sich die Reaktion besser als eine Art 1.4-Eliminierung beschreiben, die mit der Spaltung einer C—C-Bindung gekoppelt ist. Der Substituent in 4-Stellung löst sich dabei nicht als Anion ab; da ein Carbonyl-Sauerstoffatom vorliegt, wird die Doppelbindung nur in eine Einfachbindung überführt. Solche Reaktionen, die mit einer Änderung des Molekülgerüstes verbunden sind, bezeichnet man nach C. A. Grob und W. Baumann [31, 34] als Fragmentierung. Nach einer Elektronenverschiebung in der durch Pfeile angezeigten Richtung erhält man die Spaltprodukte LXX und LXXI.



LXIX LXX LXXI

Diese säurekatalysierte Fragmentierung verspricht allgemeinere Anwendbarkeit bei Addukten vom Typ VIII als der oxydative Abbau in alkalischem Medium. Die wesentlichen Kriterien werden daher nochmals zusammengefaßt : Man geht von der Aufgabe aus, ein Bis-[chinon-(1.4)-yl-(2)] (LXXII) an der C-2 – C-2'-Bindung zu spalten.
Voraussetzung dafür ist : a) Beide Chinondoppelbindungen müssen durch Agentien, die sich an sie addieren können, aufgehoben werden. Die angelagerten Atome oder Gruppen dürfen nicht stärkere Protonenacceptoren sein als die Carbonyl-Sauerstoffatome. Untersucht wurden bisher Addukte vom Typ LXXIII, die durch 1.3-dipolare Cycloaddition von 2 Moll. Diazomethan oder Butadien und Diazomethan gemischt an Bis-α-naphthochinon entstanden waren. b) Auf ein nach LXXIII formuliertes Addukt müssen starke elektrophile Agentien einwirken, die durch einseitigen Angriff auf die C-1-Carbonylgruppe die notwendige Polarisierung (und damit Herabsetzung der Aktivierungsenergie) der zu spaltenden Bindung bewirken.

Möglich wird die Reaktion, weil nach erfolgter Spaltung aus beiden Molekülhälften durchkonjugierte Ringsysteme entstehen, aus Molekülhälfte A ein Hydrochinon, aus Molekülhälfte B ein Chinon. Der Gewinn an Mesomerieenergie stellt die eigentliche Triebkraft der Fragmentierung dar. Addukt VIII ist dabei noch ein Sonderfall, weil sich bei seiner Spaltung



LXXII LXXIII

tricyclische, mesomeriestabilisierte Systeme bilden. Schon beim Butadien-Diazomethan-Addukt XII sind in den Abbauprodukten einmal drei, in der anderen Verbindung aber nur zwei Ringe (1.4-Dihydro-anthrahydrochinon) konjugiert[10]. Die Spaltung der verknüpfenden C-C-Bindung sollte aber auch dann noch energetisch günstig sein, wenn sich nur bicyclische oder gar monocyclische Konjugationssysteme bilden (Benzochinon und Benzohydrochinon-Derivate). Untersuchungen, die die Anwendbarkeit des Abbauverfahrens (Fragmentierung) in dieser Richtung erweitern, stehen noch aus.

D. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Diazomethan-Addukt VIII von Bis-α-naphthochinon vermag Oxydations- und Eliminierungsreaktionen einzugehen, die in allen Fällen zu energieärmeren, mesomeriestabilisierten Verbindungen führten. Den Untersuchungen zufolge ergeben sich einige grundlegende Möglichkeiten, ein Bis-α-chinon-Derivat in gezielter Weise zu verändern.

I. Oxydationsreaktionen

1. Neben dem oxydativen Abbau von Addukt VIII in alkalischem Medium[7], bei dem die beide Molekülhälften verknüpfende C-9a—C-9'a-Bindung angegriffen wird unter Bildung von zwei Moll. Naphthindazolchinon-(4.9) (IXa), erfolgt als Konkurrenzreaktion in Addukt VIII eine oxydativ-hydrolytische Spaltung der C-9—C-9a- und C-9'—C-9'a-Bindung, die die Ausbeute an IXa schmälerte. Als Oxydationsprodukt ließ sich das Bis-[4-benzoyl-(2'-carboxy-) 1H-pyrazolyl-(5)](XV) isolieren und in seiner Struktur aufklären. Es wurden die IR-, NMR- und Massenspektren von XV und einiger seiner Derivate ausgewertet und eingehend diskutiert.

2. Durch Reihenversuche konnte gezeigt werden, daß die verwendeten Oxydationsmittel die beiden Oxydationsreaktionen steuern. Mit Wasserstoffperoxyd entstand überwiegend IXa (72 % d. Th.), mit Kaliumhexacyanoferrat(III) überwiegend XV (51 % d. Th.).

3. Die präparativ leicht zugängliche Bispyrazol-dicarbonsäure XV (ein Derivat des bisher unbekannten 5.5'-Bispyrazols) wurde im Hinblick auf ihre Eigenschaften als Keton-carbonsäure durch einige Umsetzungen charakterisiert. Aus der Struktur der isolierten Derivate ergab sich, daß XV alle untersuchten Reaktionen in beiden Molekülhälften eingeht und diese trotz eines möglichen tautomeren Gleichgewichts der Pyrazolringe jeweils gleich aufgebaut sind.

4. Das Diazomethan-Addukt XLVII von 2-Phenyl-α-naphthochinon ließ sich in 70-proz. Ausbeute zum 4-Benzoyl-(2'-carboxy-)5-phenyl-1H-pyrazol

(XLVIII) oxydieren. XLVIII erwies sich als strukturähnlich mit XV, daher konnte das Addukt XLVII als Modellsubstanz für die neue Oxydationsreaktion dienen.

5. Für die aufgefundene oxydativ-hydrolytische Spaltung von C-C-Bindungen wurde ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen und mit dem oxydativen Abbau von Addukt VIII im Zusammenhang diskutiert. Dabei ergab sich, daß der Anwendungsbereich der Oxydationsreaktionen durch verschiedene Faktoren eingeengt wird.

II. Eliminierungsreaktionen

1. Die thermische Eliminierung von Stickstoff aus Addukt VIII, die zum bisher unbekannten 3.3'-Dimethyl-bis-α-naphthochinon (LV) führte, wurde als dritte Variationsmöglichkeit erkannt, aus VIII durch Spaltung einer von C-9a bzw. C-9'a ausgehenden Bindung durchkonjugierte Reaktionsprodukte zu gewinnen.

2. Wie das von K. H. Schulmeyer [10] untersuchte Butadien-Diazomethan-Addukt XII ließ sich auch Addukt VIII in saurem Medium in über 50-proz. Ausbeute zu IXa bzw. einem IXa-Derivat abbauen. Der Einsatz verschiedener Oxydationsmittel hatte auf die Ausbeute keinen Einfluß.

3. In saurer Lösung tritt neben einem Abbau zu IXa bei Addukt VIII eine partielle Stickstoff-Eliminierung als Konkurrenzreaktion auf, in deren Verlauf die beiden Molekülhälften von VIII durch eine neue C-C-Bindung zusätzlich verknüpft werden. Nach Wasserabspaltung entsteht ein gelbes Reaktionsprodukt, für das LXIII (Cyclopentadien-Derivat)als Strukturformel vorgeschlagen wurde.

4. Unter acetylierenden Bedingungen entstanden bei Luftausschluß aus Addukt VIII nebeneinander Acetat IXf in 60-proz. und Leukoacetat LXVb in 21-proz. Ausbeute. Dadurch konnte bewiesen werden, daß VIII in Gegenwart elektrophiler Agentien in Chinon und Hydrochinon disproportioniert .

5. An Hand der Diskussion des Reaktionsverlaufes wurde vorgeschlagen, den Abbau von Addukt VIII in saurer Lösung besser als Fragmentierung

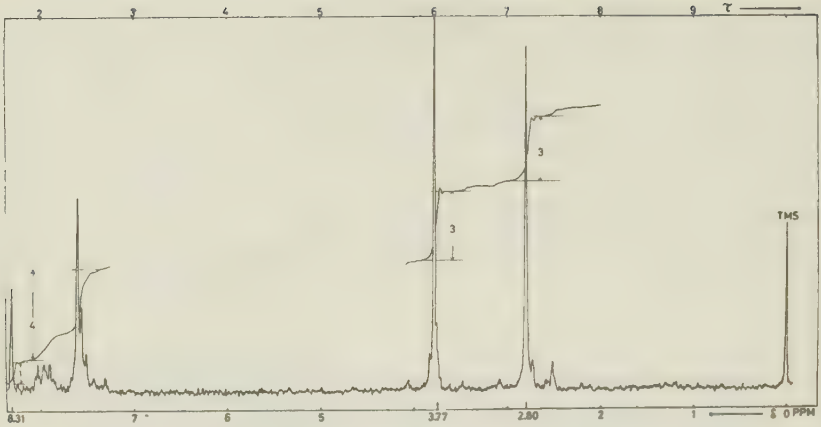
oder 1.4-Eliminierung zu bezeichnen. Für Addukte von Bis-α-chinonen verspricht diese Reaktion allgemeinere Anwendbarkeit, ihre wesentlichen Kriterien wurden zusammenfassend dargestellt.

Herrn Privatdozent Dr. G. Spiteller bin ich für die Aufnahme der Massenspektren und für anregende Diskussionen bei ihrer Auswertung dankbar.

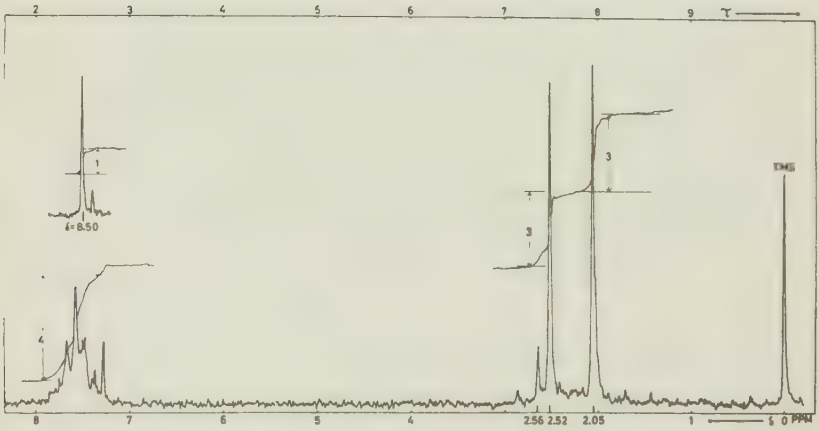
Mein Dank gilt ferner Frau I. Beller für die Aufnahme der NMR-Spektren, den Herren Dr. K. H. Schulmeyer, Dr. R. Zunker und Dipl.-Chem. K. Zellerhoff für die Aufnahme der IR-Spektren und den Herren Dr. O. Pfundt und M. Beller für die gewissenhafte Ausführung von Analysen.

Bei den übrigen Arbeiten unterstützten mich Fräulein L. Westphal, die die Formeln und Spektren gezeichnet hat, und Herr S. Uhl. Auch ihnen danke ich sehr.

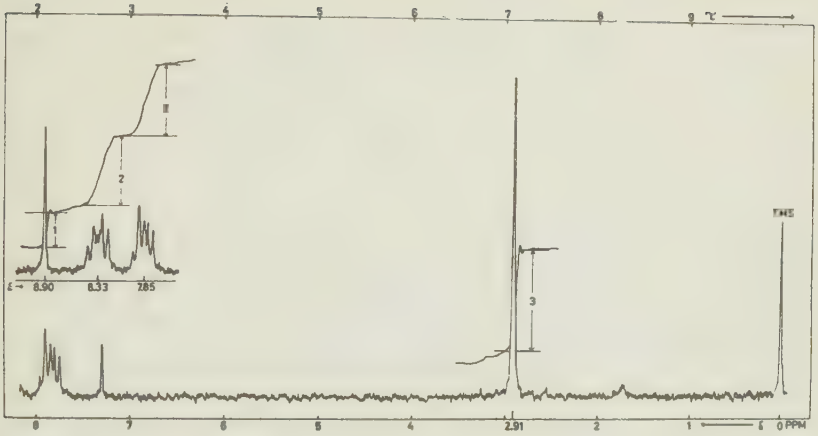
Besonderen Dank schulde ich der Dr. Karl Merck-Stiftung, Darmstadt, für die Ausrichtung eines Stipendiums.



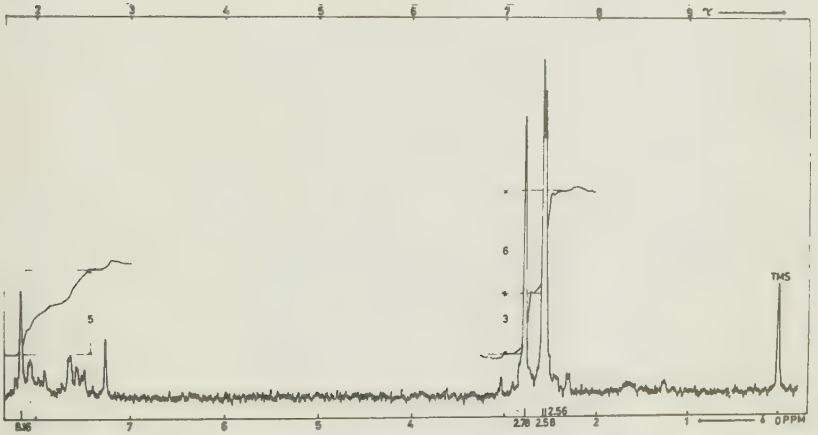
Abbild. 8 NMR-Spektrum des Bispyrazol-dimethyl-ester-N-diacetates XVIb (s. Tabelle 4, S. 30)



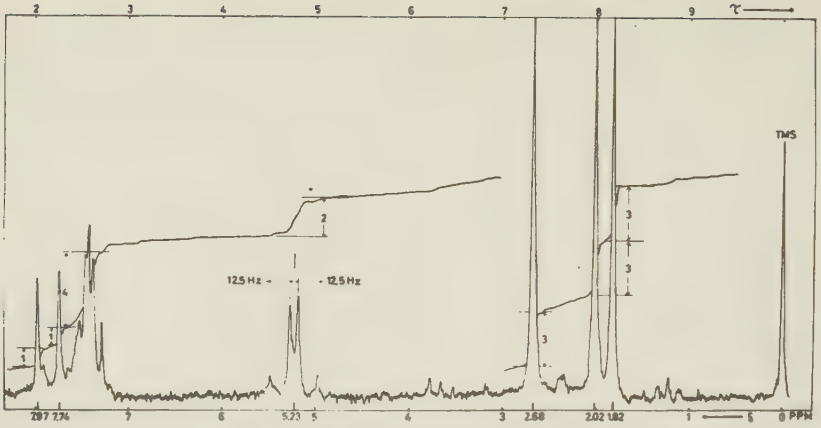
Abbild. 9 NMR-Spektrum des Bispyrazol-pseudo-tetraacetates XXX



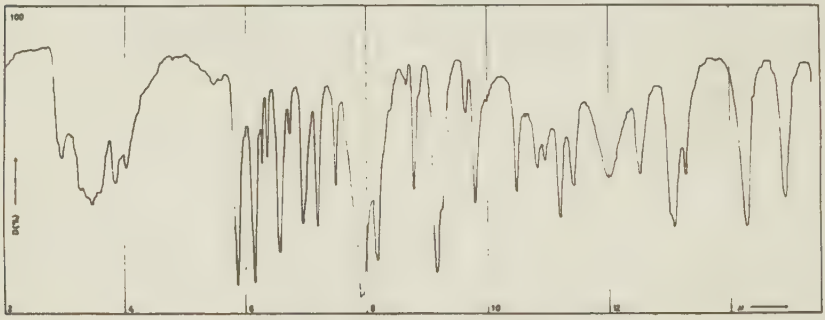
Abbild. 10 NMR-Spektrum des 1-Acetyl-naphthindazol-chinons-(4.9) (IXf)



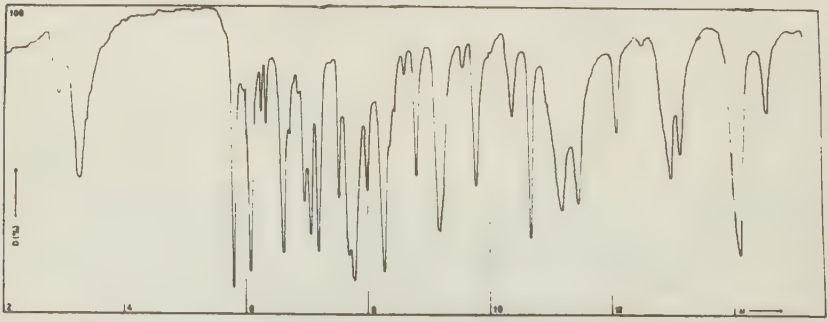
Abbild. 11 NMR-Spektrum des 1-Acetyl-4.9-diacetoxy-naphthindazols (LXVb)



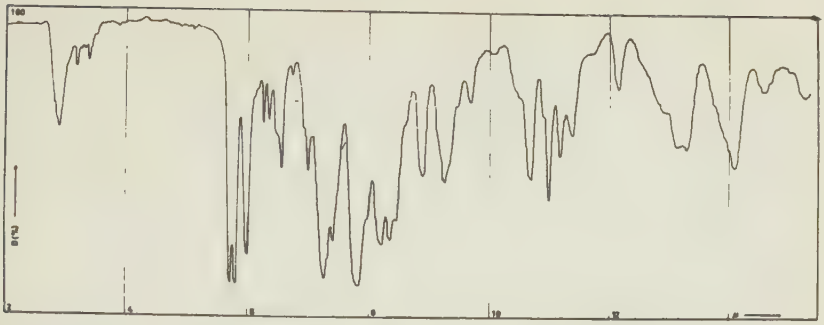
Abbild. 12 NMR-Spektrum des Hexaacetates XXXVIII



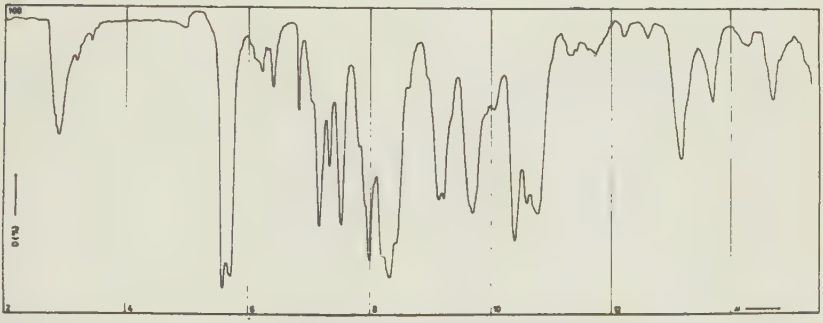
Abbild. 13 IR-Spektrum von Bis-[4-benzoyl-(2'-carboxy-) 1H-pyrazolyl-(5)] (XV)



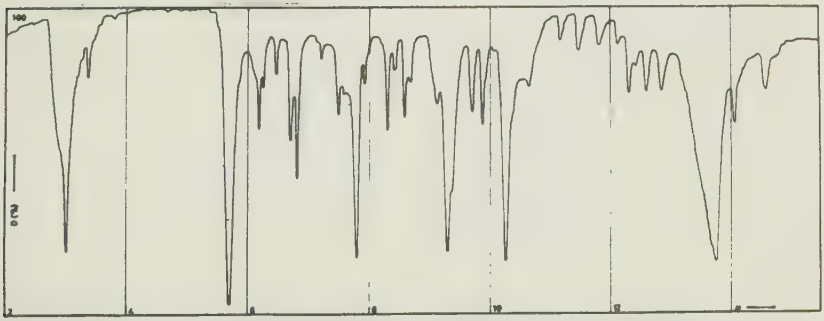
Abbild. 14 IR-Spektrum von Bis-[4-benzoyl-(2'-carbomethoxy-) 1H-pyrazolyl-(5)] (XVIa) (Produkt B)



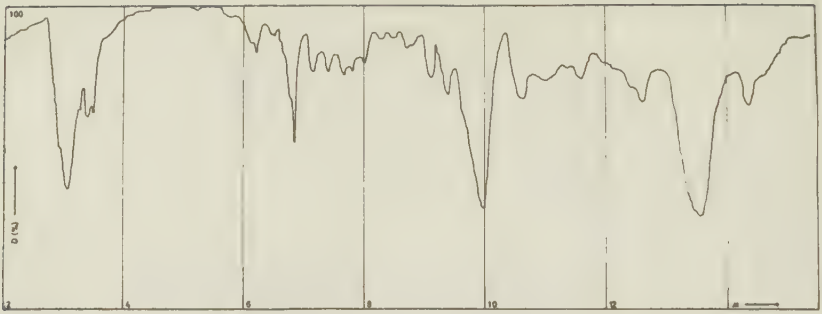
Abbild. 15 IR-Spektrum des Bispyrazol-dimethyl-ester-N-diacetates XVIb



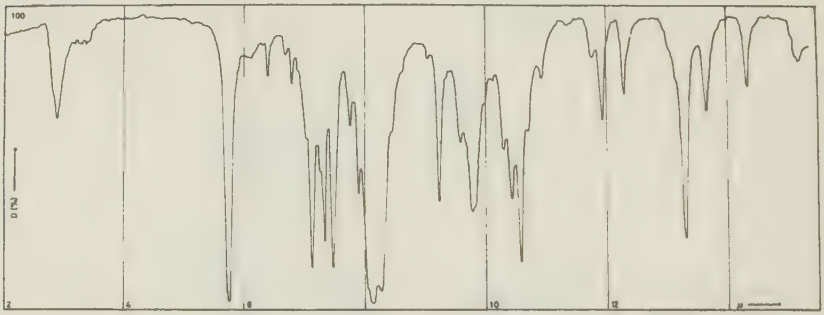
Abbild. 16 IR-Spektrum des Bispyrazol-pseudo-tetraacetates XXX



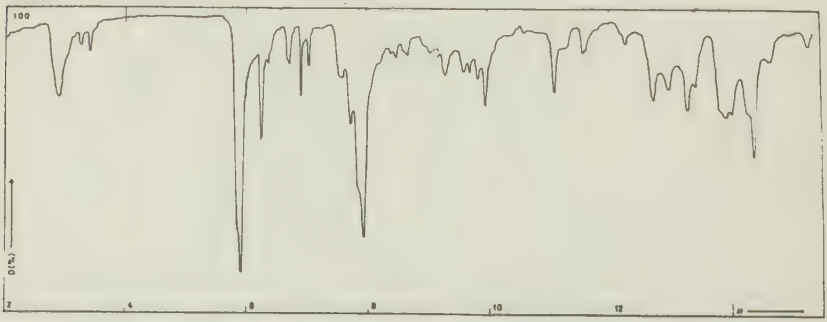
Abbild. 17 IR-Spektrum des Bispyrazol-lactons XXXI (Reduktion Zn/NaOH)



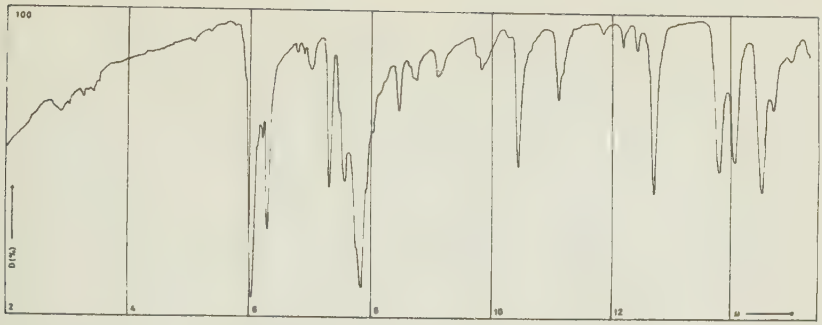
Abbild. 18 IR-Spektrum des cyclischen Äthers XXXVI (Reduktion mit $LiAlH_4$)



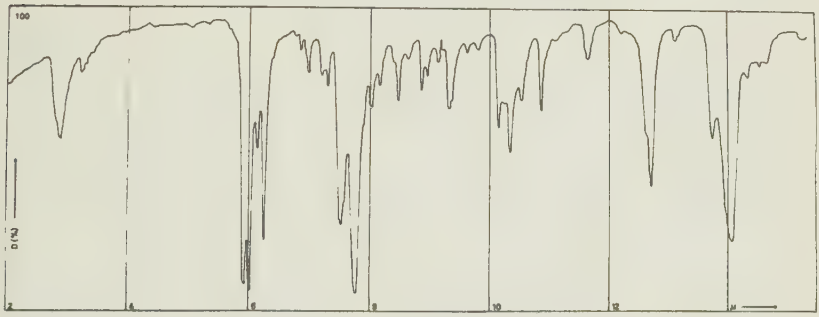
Abbild. 19 IR-Spektrum des Hexaacetates XXXVIII



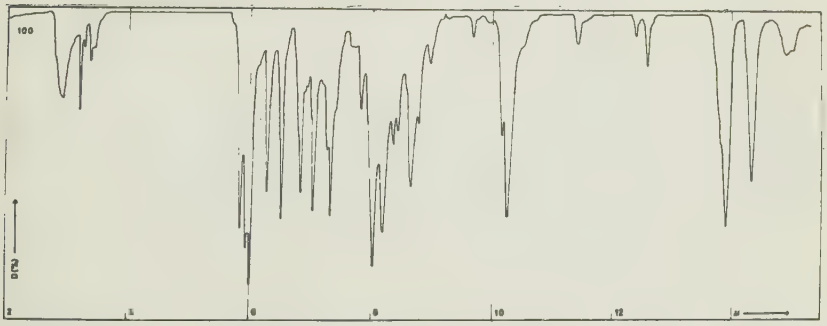
Abbild. 20 IR-Spektrum des Diazomethan-Adduktes XLVII von 2-Phenyl-α-naphthochinon



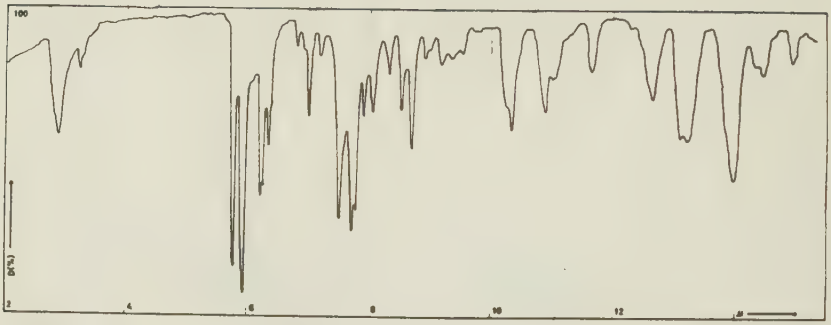
Abbild. 21 IR-Spektrum des 3.3'-Dimethyl-bis-α-naphthochinons (LV)



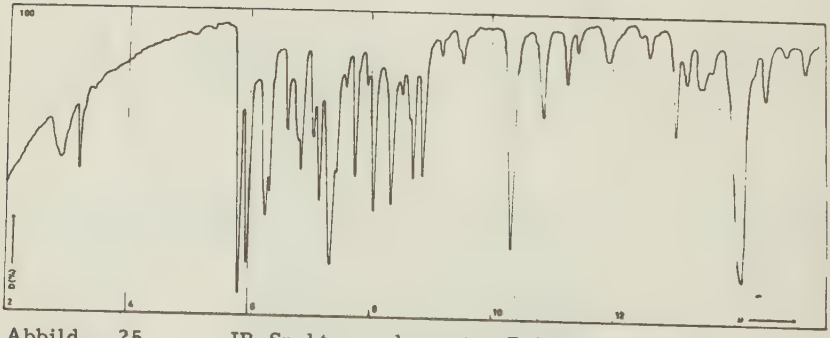
Abbild. 22 IR-Spektrum des Cyclopropan-Derivates LVI, das neben LV isoliert wurde



Abbild. 23 IR-Spektrum von 2-[2'-Methyl-pentanon-(4')-yl-(2')]-naphthindazolchinon-(4.9) (LX)



Abbild. 24 IR-Spektrum des gelben Reaktionsproduktes (Cyclopentadien-Derivat LXIII)



Abbild. 25 IR-Spektrum des roten Dehydrierungsproduktes LXIV, das aus LXIII erhalten wurde.

Beschreibung der Versuche

Diazomethan

Eine Lösung von 43 g N-Nitroso-N-methyl-p-toluolsulfonamid in 400 ccm absol. Äther unterschichtete man mit einer Lösung von 2o g Kaliumhydroxyd in 7o ccm Glykolmonomethyläther. Durch häufiges Umschwenken wurde das Diazomethan in Freiheit gesetzt und auf dem Wasserbad bei 4o° zusammen mit dem Äther in eine eisgekühlte Vorlage destilliert. Man erhielt 3oo-35o ccm einer 0.4-0.5 molaren äther., methanolfreien Diazomethanlösung.

Chloroform

Das bei Reaktionen mit Diazomethan verwendete Chloroform wurde, um es alkohol-, säure- und wasserfrei zu erhalten, zweimal mit dem gleichen Volumen Wasser ausgeschüttelt, nacheinander über Natriumsulfat und Phosphorpentoxyd getrocknet und im Dunkeln destilliert.

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden im Berl-Block bestimmt und sind korrigiert.

Neutrales, aktiviertes Kieselgel

Käufliches Kieselgel der Fa. Gebr. Herrmann, Köln wurde mit halbkonz. Salzsäure aufgeschlämmt, anschließend durch mehrmaliges Dekantieren und Aufschlämmen in Wasser neutral gewaschen und abgesaugt. Im Trockenschrank bei 12o° ließ man das neutrale Kieselgel pulvertrocken werden und aktivierte es noch 1-2 Stdn. bei derselben Temperatur.

Saures, aktiviertes Kieselgel

Neutrales Kieselgel, das wie oben bereitet wurde, schlämmte

man 2o Min. in 0.1 n Salzsäure auf, saugte ab und trocknete das saure Kieselgel bei 12o° bis es gerade pulvertrocken war.

Fluoreszenz-Kieselgel

Saures oder neutrales, aktiviertes Kieselgel vermischte man mit 1.5 % seines Gewichtes an Leuchtstoff Rot N, phosphoreszierend (Riedel-de Haen AG).

Dünnschicht-Chromatographie

1 Teil Kieselgel G (E.Merck AG) wurde mit 2 Teilen Flüssigkeit (0.5 n Oxalsäure, 0.5 n Glutarsäure oder Wasser) aufgeschlämmt und in dünner Schicht auf Glasplatten aufgetragen. Nachdem es lufttrocken war, aktivierte man 1 Stde. im Trockenschrank bei 105°. Als Laufmittel dienten Benzol, Chloroform oder Aceton im jeweils angegebenen Verhältnis.

Spektren

Zur Messung der angegebenen und abgebildeten Spektren wurden folgende Geräte verwendet :
Absorptionsspektren : Zeiss PMQ II
IR-Spektren (KBr-Preßlinge der Substanzen) : Perkin-Elmer Modell 21
NMR-Spektren (in Deuterochloroform mit Tetramethylsilan als innerer Standard) : Varian A 6o
Massenspektren : Atlas CH 4

Bis-[4-benzoyl-(2'-carbomethoxy-)1H-pyrazolyl-(5)] (XVIa)

Eine Suspension von 5oo mg Bis-α-naphthochinon (VIIa) in 2oo ccm Chloroform wurde bei Raumtemperatur mit äther. Diazomethan (dreifacher Überschuß) versetzt, und die klare, blaßgelbe Reaktionslösung nach 1o Min. mit 2oo ccm 4 n NaOH (2 g Kaliumhexacyanoferrat(III) enthaltend, auf 1o° gekühlt) ausgeschüttelt. Die gelbe Alkaliphase färbte sich anfänglich blutrot (es traten keine Farbzwischenstufen auf) und war nach 1o Min. schmutzig gelb geworden. Beim Neutralisieren mit

eisgekühlter 2 n HCl flockte ein fleischfarbener Niederschlag aus, der abfiltriert und im Exsikkator über konz. Schwefelsäure getrocknet wurde. Die Chloroformphase hinterließ 19 mg bräunlichen Verdampfungsrückstand.

Das Rohprodukt suspendierte man in 15o ccm Chloroform, versetzte mit überschüss. äther. Diazomethan und brachte die nach 6o Min. klar gewordene Lösung im Vak. zur Trockene. Aus dem Verdampfungsrückstand (569 mg) sublimierten im Hochvak. (15o°) 1oo mg (15 % d.Th.) der N-Methyl-naphthindazolchinone-(4.9) (XIIIa und XIIIb) ab, die nach chromatographischer Trennung [7] in Schmp. (181 und 312°) und IR-Spektrum mit bekannten Proben übereinstimmten. Der bräunliche Sublimationsrückstand (447 mg), der mit alkalischer Dithionitlösung keine gefärbte Küpe mehr lieferte, wurde aus Chloroform an einer 3o X 3.2-cm-Säule aus saurem Fluoreszenz-Kieselgel chromatographiert. Beim Nachwaschen mit dem Lösungsmittel bildete sich eine im UV-Licht als breiter Schatten sichtbare Zone, die 372 mg (51 % d.Th.) des Bis-[4-benzoyl-(2'-carbomethoxy-)1H-pyrazolyl-(5)] (XVIa) enthielt. Am Kopf der Säule blieben braune Produkte hängen, die nicht näher untersucht wurden.

XVIa kristallisierte aus Chloroform/Methanol (5 : 3) in farblosen, kompakten Säulen, ließ sich im Hochvak. ab 23o° unzersetzt sublimieren und schmolz dann bei 269-27o° unter Braunfärbung. Es löst sich mäßig in Chloroform oder Dioxan, sehr schwer in Äthanol, Benzol oder Cyclohexan. In gesätt. wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung ist XVIa unlöslich, ebenso in kalter 2 n NaOH, es geht hier beim Erwärmen jedoch langsam in Lösung.

$C_{24}H_{18}N_4O_6$ (458.4) Ber. C 62.88 H 3.95 N 12.22 $2CH_3O$ 13.5
x) Gef. C 62.95 H 4.o2 N 12.3o CH_3O 13.3

x) sublimiertes Präparat

UV-Absorptionsmaxima in Cyclohexan/Dioxan (s.Abbild. 2, S. 19) : 34o, 326 (ε = 1684o), 254 (11345), 248 (11229) mμ

Bis-[1-acetyl-4-benzoyl-(2'-carbomethox -)pyrazolyl-(5)] (XVIb)

113 mg XVIa übergoß man mit 15 ccm Acetylchlorid, kochte 6o Min. am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß und brachte die klar gewordene Reaktionslösung im Vak. zur Trockene. Der ölige Verdampfungsrückstand wurde in 1o ccm 7o-proz. Essigsäure aufgenommen, beim Verdünnen mit der zehnfachen Menge Wasser fiel ein farbloser, flockiger Niederschlag aus, der getrocknet 9o mg wog. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt in wenig Chloroform und fällte das Acetat fraktioniert durch Zugabe steigender Mengen Petroläther. XVIb wurde als farbloses, amorphes Pulver erhalten, das ab 85° sinterte und erst bei 27o° schmolz (Zersetzung zum Ausgangsprodukt). Bei allen Versuchen, es aus organischen Solventien umzukristallisieren, erhielt man nur Verseifungsprodukte. XVIb ist in Benzol oder Chloroform sehr gut, in Äther oder Cyclohexan gut, in Petroläther mäßig löslich.

$C_{28}H_{22}N_4O_8$ (542.5) x) Ber. C 61.99 H 4.o9 N 1o.33 $2CH_3CO$ 15.9
Gef. C 61.84 H 4.o8 N 1o.25 CH_3CO 15.5

x) im Hochvak. bei 3o° 5 Stdn. getrocknet.

UV-Absorptionsmaxima in Cyclohexan/Dioxan (s.Abbild. 2, S.19) : 257 (ε = 25228), 217 (37719) mμ

Bis-[4-benzoyl-(2'-carboxy-)1H-pyrazolyl-(5)] (XV)

2oo mg des Dimethylesters XVIa löste man unter Erwärmen in 5o ccm 2 n NaOH, neutralisierte die farblose Lösung mit eisgekühlter 2 n HCl, filtrierte den ausgefallenen flockigen Niederschlag ab, wusch mit Wasser nach und trocknete ihn im Exsikkator über konz. Schwefelsäure. Ausb. 176 mg. 1oo mg wurden in 4o ccm Eisessig/Acetanhydrid (1 : 1) heiß gelöst und mit 24 ccm Wasser versetzt. Die Säure XV kristallisierte in farblosen Rhomben, die sich ab 335° unter Braunfärbung und Gasentwicklung zersetzten. Ausb. 87 mg. XV ist in Wasser unlöslich, sehr schwer löslich in Benzol oder Chloroform,

löslich in wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung, sowie in 2 n NaOH.

$C_{22}H_{14}N_4O_6$ (430.4) Ber. C 61.39 H 3.28 N 13.02 CH_3O 0.00
x) Gef. C 61.43 H 3.38 N 13.10 CH_3O 0.00

x) im Hochvak. 8 Stdn. bei 130° getrocknet.

Äquivalentgewichtstitration von XV : Zu einer Lösung von 7.831 mg XV in 5.5 ccm Dimethylsulfoxyd gab man 1.0 ccm Wasser und titrierte potentiometrisch mit methanolischer 0.985 n NaOH. Verwendet wurde ein Radiometer Titrator vom Typ TTT 1c mit einer Glaselektrode G 202 B und einer Kalomelelektrode K 4312. Nach Zugabe von 0.368 ccm Alkali war der Äquivalenzpunkt erreicht, daraus errechnete sich ein Äquivalentgewicht von 216 ± 2 (erwartet 215). Für Benzoesäure ermittelte man unter gleichen Bedingungen einen Wert von 122.

Bispyrazol-pseudo-dimethylester Rohprodukt

30 mg Bispyrazol-dicarbonsäure XV versetzte man mit 10 ccm Thionylchlorid (2 Tropfen Pyridin enthaltend), ließ 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, filtrierte von wenig Ungelöstem ab und brachte das Filtrat im Vak. zur Trockene. Der farblose, ölige Rückstand wurde mit 10 ccm Methanol übergossen, das vorher 4 Stdn. mit Harnstoff bei Raumtemperatur gesättigt worden war. Es bildete sich ein farbloser, flockiger Niederschlag. Nach 72 stdg. Stehen verdünnte man die Reaktionslösung mit 100 ccm Wasser, filtrierte den Niederschlag ab und wusch ihn mit reichlich Wasser. Das Reaktionsprodukt wog getrocknet 21 mg. Es zersetzte sich oberhalb von 350° ohne zu schmelzen und war in allen organischen Solventien vollkommen unlöslich.

x) Gef. N 12.80 CH_3O 6.75

x) im Hochvak. 2 Stdn. bei 100° getrocknet.

Eine Probe wurde in heißer 2 n NaOH gelöst. Beim Ansäuern mit 2 n HCl flockte ein farbloser Niederschlag aus, der im Schmp. und IR-Spektrum mit XV identisch war.

Pseudo-Tetraacetat XXX

(Acetylierung der Bispyrazol-dicarbonsäure XV)

125 mg XV wurden mit einem Gemisch aus 15 ccm Acetanhydrid und 5 ccm Pyridin übergossen und 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Die klare Reaktionslösung brachte man im Vak. zur Trockene, nahm den öligen Rückstand in 3o ccm 7o-proz. Essigsäure auf und fällte das Acetat durch Verdünnen mit 2oo ccm Wasser. Ausb. 112 mg. Zur Reinigung löste man das getrocknete Rohprodukt in 2o ccm Benzol, nach Zusatz des gleichen Volumens Ligroin kristallisierte das Pseudo-Tetraacetat XXX in farblosen, kompakten Säulen, die bei 227-228° unter Gasentwicklung schmolzen. Ausb. 38 mg. XXX löst sich leicht in Benzol oder Chloroform, mäßig in Äthanol.

$C_{3o}H_{22}N_4O_{1o}$ (598.5) Ber. C 6o.2o H 3.71 N 9.36 $4CH_3CO$ 28.8
x) Gef. C 6o.54 H 3.86 N 9.52 CH_3CO 28.3

x) im Hochvak. 4 Stdn. bei 1oo° getrocknet.

Durch Zugabe steigender Mengen Ligroin zur Mutterlauge konnten weitere 43 mg farblose Substanz erhalten werden, die im IR-Spektrum (s.Tabelle 3, S.2o) mit vorstehendem Tetraacetat XXX übereinstimmte, jedoch schon zwischen 17o-2oo° sinterte und schmolz und im NMR-Spektrum in Deuterochloroform von XXX deutlich verschieden war.

Gef. CH_3CO 26.6 (über Calciumchlorid getrocknet)

Darstellung von Lacton XXXI

(Reduktion der Bispyrazol-dicarbonsäure XV mit Zn/NaOH)

6o mg des Dimethylesters XVIa verseifte man in warmer 4 n NaOH, gab in die klare Lösung 1 g Zinkstaub, hielt 6o Min. auf dem siedenden Wasserbad, filtrierte vom Zinkstaub ab und schüttelte die mit 4 n HCl angesäuerte Reaktionslösung mehrfach mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es hinterblieb nach Verdampfen des Lösungsmittels ein farbloses Rohprodukt (35 mg). Aus Methanol kristallisierte

Lacton XXXI in Nadeln, die bei 294-296° unter Braunfärbung schmolzen. Es ist in Chloroform oder Methanol mäßig löslich, in gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung sowie kalter 2 n NaOH unlöslich. Beim Kochen in Alkali geht XXXI langsam in Lösung.

$C_{22}H_{14}N_4O_4$ (398.4) Ber. C 66.33 H 3.54 N 14.07
x) Gef. C 66.14 H 3.76 N 13.96

x) im Hochvak. 6 Stdn. bei 100° getrocknet.

Darstellung des cyclischen Äthers XXXVI
(Reduktion von XVIa mit $LiAlH_4$)

200 mg XVIa gab man portionsweise in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran (0.5 g Lithiumaluminiumhydrid enthaltend), kochte unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. am Rückfluß und ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nicht umgesetztes Reduktionsmittel wurde mit wenig Methanol zerstört, die Reaktionslösung im Vak. auf ca. 10 ccm eingeengt, mit 5 ccm 2 n Schwefelsäure angesäuert und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wusch man mit Wasser neutral, trocknete sie über Natriumsulfat und brachte im Vak. zur Trockene. Der ölige Verdampfungsrückstand löste sich glatt in 5 ccm Äthanol. Nach Zugabe der 20-fachen Menge Wasser flockte ein farbloser Niederschlag aus, der getrocknet 66 mg wog. Erneutes Umfällen aus Äthanol/Wasser lieferte XXXVI (amorph), das ab 120° sinterte und sich bei höherem Erhitzen unter Braunfärbung zersetzte. Es löste sich sehr gut in allen organischen Solventien.

$C_{22}H_{22}N_4O_4$ (406.5) Ber. C 65.01 H 5.46 N 13.78
$C_{22}H_{20}N_4O_2$ (372.4) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04
$C_{22}H_{18}N_4O_2$ (370.4) Ber. C 71.33 H 4.90 N 15.12
x) Gef. C 70.62 H 4.94 N 15.05

x) im Hochvak. 6 Stdn. bei 90° getrocknet.

Aus der Mutterlauge erhielt man nach Verdampfen des Äthanol/Wasser-Gemisches weitere 20 mg farblose Substanz, die im IR-Spektrum mit XXXVI identisch war.

Darstellung von Hexaacetat XXXVII

22o mg Dimethylester XVIa wurden wie vorstehend beschrieben mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert und aufgearbeitet. Das aus Äthanol/Wasser umgefällte Reduktionsprodukt setzte man in Deuterochloroform erst zur Messung des NMR-Spektrums ein, dieses war mit dem des oben beschriebenen cyclischen Äthers XXXVI identisch (s.Tabelle 4, S.3o). Zurückgewonnenes XXXVI wurde in 2o ccm Acetanhydrid gelöst, mit einem Tropfen Perchlorsäure versetzt (Lösung färbte sich rötlich) und 3o Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Überschüssiges Acetanhydrid zerstörte man mit Eiswasser, dabei fiel ein gelbliches Rohprodukt aus, das getrocknet 149 mg wog. Aus diesem ließ sich das Hexaacetat XXXVII nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol (unter Zusatz von Aktivkohle) in glänzenden, farblosen Blättchen abtrennen, die nach Hochvak.-Sublimation (2oo°) bei 212-214° schmolzen. Ausb. 42 mg. XXXVII löst sich sehr gut in Benzol oder Chloroform, mäßig in Äthanol oder Cyclohexan.

$C_{34}H_{34}N_4O_{1o}$ (658.7) Ber. C 62.00 H 5.2o N 8.51 $6CH_3CO$ 39.3
x) Gef. C 62.20 H 5.33 N 8.57 CH_3CO 38.4

x) sublimiertes Präparat

Prüfung auf optische Aktivität : Bei einer 7-proz. Chloroformlösung von XXXVII war bei der Messung mit der Na-Lampe kein Drehwinkel festzustellen.

Oxydation von Addukt XLVII aus Diazomethan und 2-Phenyl-α-naphthochinon

a) Addukt XLVII : Eine Lösung von 39 mg 2-Phenyl-α-naphthochinon (XLVI) in 1o ccm Chloroform versetzte man mit der 1.2-fachen Menge äther. Diazomethan. Nach 15 Min. war die erst gelbe Reaktionslösung blaßgelb geworden und wurde im Vak. zur Trockene gebracht. Der gelbliche, ölige Rückstand löste sich glatt in 1o ccm Äthanol, beim Abdunsten des Lösungs-

mittels kristallisierte XLVII in farblosen Nadeln, die bei 93-94° unter Gasentwicklung eine gelbe Schmelze lieferten. Ausb. 4 mg.
IR-Absorptionsmaxima : (5.87), 5.92, 6.25, 6.37 μ
NMR-Spektrum in Deuterochloroform s. Seite 36.

Da Addukt XLVII schwer kristallisiert, wurde es beim folgenden Versuch in Chloroform gelöst eingesetzt.

b) 4-Benzoyl-(2'-carboxy-)5-phenyl-1H-pyrazol (XLVIII) : Eine Lösung von 232 mg (1 mMol) 2-Phenyl-α-naphthochinon (XLVI) in 3o ccm Chloroform versetzte man mit 2.5 ccm (1.3 mMol) äther. Diazomethan und schüttelte die nur noch blaßgelbe Reaktionslösung nach 15 Min. mit 1oo ccm 2 n NaOH (1 g Kaliumhexacyanoferrat(III) enthaltend) aus. Die gelbrote Alkaliphase lieferte nach Ansäuern mit eisgekühlter 2 n HCl einen farblosen Niederschlag, der getrocknet 2oo mg wog (69 % d.Th.). Die Carbonsäure kristallisierte aus Äthylacetat/Ligroin (1 : 1) (derbe Kristalle) und schmolz nach Hochvak.-Sublimation (2oo°) bei 24o° unter Gasentwicklung. Die Chloroformphase hinterließ einen gelben, öligen Verdampfungsrückstand, der nicht näher untersucht wurde.

$C_{17}H_{12}N_2O_3$ (292.3) Ber. C 69.86 H 4.11 N 9.58
x) Gef. C 70.09 H 4.22 N 9.53

x) sublimiertes Präparat

XLVIII ist löslich in Essigester, schwer löslich in Chloroform, Benzol oder Cyclohexan. Von gesätt. wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung, sowie 2 n NaOH wird es schon in der Kälte glatt gelöst.

Äquivalentgewichtstitration : Zu einer Lösung von 30.85 mg XLVIII in 5.5 ccm Dimethylsulfoxyd gab man 0.8 ccm Wasser und titrierte bei Raumtemperatur potentiometrisch mit methanolischer 0.985 n NaOH. (Apparatur s.o.) Der Äquivalenzpunkt war nach Zugabe von 1.07 ccm Reagenz erreicht, das entspricht einem Äquivalentgewicht von 293 ± 2 (erwartet 292).

c) 4-Benzoyl-(2'-carbomethoxy-)5-phenyl-1H-pyrazol (XLIXa) :

2oo mg XLVIII suspendierte man in 5o ccm Chloroform, versetzte mit überschüss. äther. Diazomethan und brachte nach 2o Min., als alles Ausgangsprodukt gelöst war, im Vak. zur Trockene. Der Verdampfungsrückstand kristallisierte aus Äthanol/Wasser [1:1] in farblosen, kompakten Säulen. Ausb. 105 mg. Eine Probe schmolz nach Hochvak.-Sublimation (17o°) bei 184-185°. XLIXa löst sich gut in Äthanol, mäßig in Chloroform, schwer in Benzol oder Cyclohexan. Von 2 n NaOH wird es beim Erwärmen glatt aufgenommen.

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ (3o6.3) Ber. C 70.61 H 4.63 N 9.15 CH_3O 10.13
x) Gef. C 70.66 H 4.56 N 9.10 CH_3O 10.4

x) sublimiertes Präparat

Acetylierung : 53 mg XLIXa übergoß man mit 1o ccm Acetylchlorid, kochte 6o Min. am Rückfluß und brachte die klare Reaktionslösung im Vak. zur Trockene. Der ölige Rückstand, der auch nach Zugabe von Petroläther nicht fest wurde, konnte nicht gereinigt werden. Sein NMR-Spektrum (s.Tabelle 4, S.3o) in Deuterochloroform bestätigte jedoch, daß zur Hauptsache Acetat XLIXc entstanden war.

Addukt VIII aus Diazomethan und Bis-α-naphthochinon

Für alle nachstehenden Versuche wurde Addukt VIII jeweils neu nach folgender Vorschrift isoliert : 2oo oder 3oo mg Bis-α-naphthochinon (VIIa) suspendierte man in 7o-1oo ccm eisgekühltem Chloroform und versetzte mit überschüss. äther. Diazomethan. Nach 5 Min., als alles Ausgangsprodukt gelöst war, wurde entstandenes Addukt VIII entweder sofort in der Chloroformphase umgesetzt, oder man brachte die Reaktionslösung im Vak. bei 35° Badtemperatur zur Trockene und setzte den bräunlichen Verdampfungsrückstand (quantitativ oder vorher gewogen) bei einzelnen Versuchen ein. Auf eine Reinigung von Addukt VIII wurde - wenn nicht extra erwähnt - wegen seiner Unbeständigkeit verzichtet. Ausb. max. 254 mg (bzw. 38o mg) Addukt VIII.

Addukt VIII in wäßr. Alkalihydroxyd unter Luftausschluß

Ungereinigtes Addukt VIII suspendierte man in wenig absol. Chloroform, versetzte mit dem gleichen Volumen absol. Äther, saugte den Niederschlag ab und trocknete ihn im Exsikkator über Calciumchlorid. Das nahezu farblose Präparat (165-259 mg, in einzelnen Versuchen schwankend) wurde unter Stickstoff [x] mit 5o ccm 4 n NaOH übergossen, die zuvor einige Stunden unter Stickstoff gestanden hatte. Addukt VIII schwamm anfangs an der Alkalioberfläche und begann sich langsam mit heller gelbbrauner Farbe (mit schwachem Grünton) aufzulösen. Die Lösung färbte sich mit der Zeit tiefgelbbraun (der Grünton verschwand) und zeigte nach 3-4 Stdn. eine tiefrotbraune Farbe, die auch nach 48 Stdn. unverändert war.

a) Solche alkalischen Lösungen von Addukt VIII versetzte man einmal nach sechs, einmal nach 48 Stdn. unter Stickstoff mit 4 n NaOH (5 ccm Wasserstoffperoxyd enthaltend) und schüttelte um. Die rotbraune Farbe schlug innerhalb von 2 Min. über olivgrün nach gelb um. Der beim Ansäuern mit 4 n HCl ausgefallene bräunliche Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet, dann in 2oo ccm Chloroform suspendiert und mit überschüss. äther. Diazomethan umgesetzt. Aus dem vom Lösungsmittel befreiten Methylierungsprodukt sublimierten im Hochvak. (15o°) die N-Methyl-naphthindazolchinone XIIIa und XIIIb ab, die nach chromatographischer Trennung [7] im IR-Spektrum mit bekannten Proben übereinstimmten. Ausb. 35-38 % d.Th. Der bräunliche Sublimationsrückstand lieferte mit alkalischer Dithionitlösung keine gefärbte Küpe mehr, seinem IR-Spektrum nach bestand er aus Bis-[4-benzoyl-(2'-carbomethoxy-)1H-pyrazolyl-(5)] (XVIa). Ausb. 38-4o % d.Th.

b) Oxydierte man die rotbraune alkalische Lösung von Addukt VIII nach 6 Stdn. unter Stickstoff mit 25 ccm 4 n NaOH,

---

x) Handelsüblicher Stickstoff (Gehalt min. 99.0 %), der zuvor durch alkalische Pyrogallol-lösung geleitet worden war.

die 1.5 g Kaliumhexacyanoferrat(III) gelöst enthielt, schlug die Farbe über blutrot nach gelbrot um. Nach 15 Min. wurde wie unter a) aufgearbeitet. Durch Hochvak.-Sublimation ließen sich XIIIa und XIIIb in 35-proz. Ausbeute abtrennen. Der Sublimationsrückstand bestand aus XVIa (4o % d.Th.), das durch sein IR-Spektrum identifiziert wurde.

3.3'-Dimethyl-bis-α-naphthochinon (LV)

a) Erwärmen von Addukt VIII in Toluol : Addukt VIII (aus 2oo mg Bis-α-naphthochinon dargestellt) wurde mit 3o ccm absol. Toluol übergossen und 9o Min. am Rückfluß gekocht, die Lösung färbte sich dabei dunkelbraun. Man verdampfte das Toluol im Vak. und filtrierte die Lösung des braunen Rückstandes in Chloroform durch eine 20 X 2.2-cm-Säule aus basischem Aluminiumoxyd. Beim Nachwaschen mit viel Chloroform liefen gelbe Reaktionsprodukte durch die Säule, die zusammen aufgefangen wurden. Am Kopf der Säule blieb braune Substanz fest hängen.

Der Verdampfungsrückstand des Eluates wurde in Benzol gelöst und an einer Säule (20 X 2.0 cm) aus saurem Kieselgel chromatographiert, dabei trennten sich von braunen Produkten am Kopf der Säule zwei gelbe Zonen ab. Die schneller wandernde enthielt 3.3'-Dimethyl-bis-α-naphthochinon (LV), das aus Äthanol in länglichen gelben Platten kristallisierte und nach Hochvak.-Sublimation (17o°) bei 242° unter Zersetzung schmolz.
Ausb. 5o % d.Th. LV löst sich gut in Benzol oder Chloroform, mäßig in Äthanol und schwer in Cyclohexan.
IR-Absorptionsmaxima : 6.03, 6.21, 6.29 μ

$C_{22}H_{14}O_4$ (342.3) x) Ber. C 77.18 H 4.12
x) Gef. C 77.15 H 4.32 N 0.00

x) sublimiertes Präparat

Bei einer 3-proz. Chloroformlösung von LV war bei Messung mit der Na-Lampe kein Drehwinkel festzustellen.

Die langsamer wandernde Zone begann sich noch auf der Säule braun zu verfärben. Sie enthielt wenig Substanz, die nicht weiter untersucht wurde.

b) Erwärmen von Addukt VIII in Eisessig : Addukt VIII (aus 3oo mg Bis-α-naphthochinon wie oben beschrieben dargestellt) wurde mit 6o ccm Eisessig übergossen. Es blieb in der Kälte unverändert am Boden liegen und löste sich erst bei vorsichtigem Erwärmen auf 1oo° unter Gasentwicklung mit schmutzig braunroter Farbe. Den Eisessig verdampfte man im Vak., löste den braunen Rückstand in Chloroform und filtrierte die Lösung durch eine 25 X 2.0-cm-Säule aus basischem Aluminiumoxyd. Dabei wanderten gelbbraune Reaktionsprodukte durch die Säule, die zusammen mit viel Chloroform eluiert wurden. Am Kopf der Säule blieb braune Substanz fest hängen.

Die Lösung des Verdampfungsrückstandes des Eluates in Benzol chromatographierte man an einer Säule (25 X 2.0 cm) aus saurem Kieselgel, beim Nachwaschen mit dem Lösungsmittel bildeten sich mehrere Zonen (von unten gezählt). Zone 1, gelb, enthielt LV, das mit oben beschriebenem Präparat in Schmp., IR- und NMR-Spektrum identisch war. Ausb. 2o % d.Th. Zone 2 enthielt wenig rötliches Produkt. Der Inhaltsstoff aus Zone 3 (blaßgelb, vermutlich LVI enthaltend) kristallisierte aus Äthanol in gelblichen Nadeln, die sich beim Liegen an der Luft nach einigen Tagen bräunlich verfärbten. Schmp. 225-226° unter Braunfärbung. Ausb. 2o % d.Th.

IR-Absorptionsmaxima : 5.92, 6.01, 6.14, 6.25 μ

$C_{22}H_{14}O_4$ (342.3) x) Ber. C 77.18 H 4.12
Gef. C 77.12 H 4.23 N 0.00

x) im Hochvak. 5 Stdn. bei 1oo° getrocknet.

Die Inhaltsstoffe weiterer rotbrauner Zonen am Kopf der Säule wurden nicht untersucht.

c) Erwärmen von Addukt VIII in Acetanhydrid : 141 mg Addukt VIII wurden in 1o ccm Acetanhydrid 15 Min. am Rückfluß gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. filtrierte man

die gelbbraune Chloroformlösung des Rückstandes durch eine 25 X 2.0-cm-Säule aus basischem Aluminiumoxyd. Beim Nachwaschen mit Chloroform wanderte eine gelbe Hauptzone, die 58 mg (48 % d.Th.) LV enthielt, das durch Schmp. und IR-Spektrum identifiziert wurde. Bräunliche Produkte blieben am Kopf der Säule hängen, sie zeigten im UV-Licht keine Fluoreszenz.

Abbau von Addukt VIII in saurer Lösung

a) Abbau in der Chloroformlösung mit konz. Salzsäure : 3oo mg Bis-α-naphthochinon (VIIa) suspendierte man in 12o ccm Chloroform, versetzte mit überschüss. äther. Diazomethan und schüttelte die klare, blaßgelbe Reaktionslösung nach 1o Min. mit 2 ccm konz. HCl durch. Die Chloroformphase färbte sich zuerst rötlich, wurde dann gelb und begann sich zu trüben. Nach 3 Stdn. brachte man im Vak. zur Trockene, suspendierte den Verdampfungsrückstand in Chloroform und ließ 6o Min. erneut mit überschüss. äther. Diazomethan reagieren. Die auf 25 ccm eingeengte braune Reaktionslösung wurde durch eine 25 X 2.0-cm-Säule aus basischem Aluminiumoxyd filtriert. Beim Nachwaschen mit Chloroform wanderten blaßgelbe Produkte durch die Säule, die nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. zusammen 237 mg wogen. Aus diesem Rohprodukt sublimierten im Hochvak. (15o°) 184 mg (46 % d.Th.) der N-Methyl-naphthindazolchinone-(4.9) (XIIIa und XIIIb) ab, die nach chromatographischer Trennung an saurem Fluoreszenz-Kieselgel [7] in Schmp. (181 und 312°) und IR-Spektrum mit reinen Präparaten übereinstimmten. Der schwarze Sublimationsrückstand sowie die braunen Produkte am Kopf der Säule wurden nicht näher untersucht.

b) Abbau in Aceton mit konz. Salzsäure : Addukt VIII (aus 2oo mg Bis-α-naphthochinon dargestellt) rührte man 2o Stdn. bei Raumtemperatur im offenen Kolben mit 3o ccm Aceton (5 ccm konz. HCl enthaltend), verdünnte mit 2oo ccm Wasser, filtrierte den ausgefallenen bräunlichen Niederschlag ab und trocknete ihn im Exsikkator über konz. Schwefelsäure. Ausb. 245 mg. Dieses Rohprodukt trennte sich beim Chromatographieren an saurem Fluoreszenz-Kieselgel aus Chloroform (Säule 3o X 3.0 cm) in mehrere bräunliche Zonen, von denen die zweite (von unten gezählt, breite Hauptzone, im UV-Licht als Schatten sichtbar) 2-[2'-Methyl-pentanon-(4')-yl-(2')]-naphthindazolchinon-(4.9) (LX) enthielt, das aus Methanol in farblosen Nadeln kristallisierte und nach Hochvak.-Sublimation (145°) bei 163° schmolz. Ausb. 55 % d.Th. Die anderen Zonen enthielten weniger als 3 mg Substanz, am Kopf der Säule blieben braune Produkte fest hängen.

LX war im Dünnschichtchromatogramm (glutarsaures Kieselgel G, Chloroform als Laufmittel) einheitlich (R_F-Wert 0.38 x), Zone durch Besprühen mit alkalischer Dithionitlösung sichtbar gemacht), es ist in Chloroform oder Benzol gut, in Methanol mäßig löslich und bildet mit alkalischer Dithionitlösung eine rote Küpe, die nach 3-4 Stdn. gelbrot geworden ist.
IR-Absorptionsmaxima : 5.84, 5.94, 6.01 μ
UV-Absorptionsmaxima in Cyclohexan : 313, 265, 245 mμ
NMR-Signale in Deuterochloroform (τ-Werte), relative Intensität in Klammern dahinter : 8.19 (6), 7.93 (3), 6.72 (2), 2.25-1.87 (4), 1.80 (1)
Redoxpotential : E_o = + 100 mV (in 5o-proz. Essigsäure mit Titan(III)chlorid titriert, bezogen auf Chinhydron mit E_o = + 696 mV [35]).

---

x) Zum Vergleich : 2-Methyl-naphthindazolchinon-(4.9) (XIIIb) Schmp. 312°, R_F-Wert 0.29, E_o = + 106 mV [16].

$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296.3) x) Ber. C 68.91 H 5.45 N 9.46
Gef. C 68.80 H 5.40 N 9.55

x) im Hochvak. 2 Stdn. bei 70° getrocknet.

c) Abbau in Eisessig mit konz. Salzsäure : Portionsweise rührte man Addukt VIII (aus 200 mg Bis-α-naphthochinon) in eine gekühlte Mischung aus 60 ccm Eisessig und 2 ccm konz. HCl ein. Addukt VIII ging langsam in Lösung, dabei färbte sich das Reaktionsgemisch erst gelb, dann orangegelb und war nach 20 stdg. Rühren an der Luft dunkelbraun geworden. Der am Boden liegende gelbliche Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Er löste sich gelb in 2 n NaOH, nach Zusatz von alkalischer Dithionitlösung bildete sich eine gelbrote Küpe. Das IR-Spektrum war mit dem des Naphthindazolchinons-(4.9) (IXa) identisch. Ausb. 32 % d.Th.

Das dunkelbraune Filtrat brachte man im Vak. zur Trockene und filtrierte die Lösung des Verdampfungsrückstandes in Chloroform durch eine 20 X 2.0-cm-Säule aus neutralem Kieselgel. Beim Nachwaschen mit dem Lösungsmittel bildeten sich mehrere gelbe und braune Zonen. Am Kopf der Säule blieb braune Substanz fest hängen. Der Inhaltsstoff von Zone 4 (von unten gezählt, gelbbraune Hauptzone) wurde aus Chloroform an einer Säule (20 X 2.0 cm) aus basischem Aluminiumoxyd erneut chromatographiert. Die gelbe Hauptzone enthielt das Cyclopentadien-Derivat LXIII, das im Dünnschichtchromatogramm (oxalsaures Kieselgel G, Chloroform als Laufmittel) einheitlich war (R_F-Wert 0.11) und aus Chloroform/Äthanol (1 : 1) in gelben kompakten Säulen kristallisierte, die bei 244° eine dunkelrote Schmelze lieferten. Im Hochvak. sublimierte LXIII bei 210° teilweise unzersetzt über. Ausb. 24 % d.Th.

LXIII löst sich mäßig in Chloroform, schwer in Äthanol. Von 2 n NaOH wird es auch beim Erwärmen nicht aufgenommen, mit alkalischer Dithionitlösung bildet es eine gelbbraune Küpe.

IR-Absorptionsmaxima : 5.77, 5.94, 6.21, 6.26, 6.37 μ
UV-Absorptionsmaxima in Cyclohexan/Dioxan (s.Abbild. 6, S.58) :
327 (ε= 1954), 298 (3910), 257 (35084), 251 (34704),
223 (48453) mμ

$C_{22}H_{12}N_2O_3$ (352.4) x) Ber. C 74.99 H 3.44 N 7.98
Gef. C 75.09 H 3.42 N 8.16

x) sublimiertes Präparat
Mol.-Gew. (durch Massenspektrum) : m/e 352

Dehydrierung des Cyclopentadien-Derivates : 22 mg LXIII erhitzte man im Reagensglas 5 Min. auf 250°, zerkleinerte nach dem Abkühlen den rotbraunen Schmelzkuchen und extrahierte ihn mit viel Chloroform. Der Verdampfungsrückstand der vereinigten braunroten Chloroformauszüge wurde in Chloroform/Benzol (4 : 1) gelöst und durch eine Säule (18 X 1.8 cm) aus saurem Kieselgel filtriert. Beim Nachwaschen mit dem Lösungsmittel trennte sich von braunen und dunkelroten Zonen eine schnell wandernde rote Hauptzone ab, die im UV-Licht gelb fluoreszierte. Ihr Inhaltsstoff war im Dünnschichtchromatogramm (oxalsaures Kieselgel G, Chloroform als Laufmittel) einheitlich (R_F-Wert 0.38), kristallisierte aus Chloroform in feinen roten Nädelchen und ließ sich im Hochvak. (230°) teilweise unzersetzt sublimieren. Das Sublimat schmolz bei 336° unter Zersetzung. Ausb. 6 mg.

Das Dehydrierungsprodukt LXIV ist in Chloroform mäßig, in Benzol schwer, in Methanol oder Cyclohexan sehr schwer löslich. Von 2 n NaOH wird es nicht aufgenommen, nach Zugabe von alkalischer Dithionitlösung bildet sich eine blaue Küpe (λ_{max} 800, 557 mμ), aus der beim Schütteln an der Luft wieder ein roter Niederschlag ausflockt.

IR-Absorptionsmaxima : 5.84, 5.98, 6.28, 6.34 μ
UV-Absorptionsmaxima in Cyclohexan/Dioxan (s.Abbild. 6, S.58) :
520, 497 (ε= 6197), 395 (5852), 375, 321 (29311), 310,
298, 238 (69835) mμ
UV-Absorptionsmaxima in konz. Schwefelsäure : (538), 444, 301 mμ
(hellrot)

$C_{22}H_{10}N_2O_3$ (350.3) Ber. C 75.42 H 2.88 N 8.00
x) Gef. C 75.30 H 2.90 N 8.10

x) im Hochvak. 8 Stdn. bei 100° getrocknet.
Mol.-Gew. (durch Massenspektrum) : m/e 350

d) Abbau in Eisessig/HCl in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd : Wie unter c) rührte man Addukt VIII in ein Gemisch aus 60 ccm Eisessig und 2 ccm konz. HCl ein und versetzte nach 2 Stdn. - die erst gelbe Reaktionslösung war braungelb geworden - mit 0.5 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd. Die Lösung färbte sich nach kurzer Zeit zitronengelb und veränderte die Farbe nicht mehr. Nach 12 Stdn. wurde der ausgefallene gelbliche Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 40 % d.Th. Naphthindazolchinon-(4.9) (IXa), identifiziert durch das IR-Spektrum.

e) Abbau in Eisessig/HCl in Gegenwart von Eisen(III)chlorid : Man versetzte Addukt VIII wie unter c) mit einer eisgekühlten Mischung aus 60 ccm Eisessig und 2 ccm konz. HCl (1 g Eisen-(III)chlorid enthaltend). Nach 48 Stdn. - die gelbe Farbe der Reaktionslösung hatte sich nach braungelb vertieft - wurde von wenig ausgefallenem Niederschlag (25 mg IXa, identifiziert durch das IR-Spektrum) abfiltriert, das Filtrat mit 400 ccm Wasser verdünnt und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, neutral gewaschenen und getrockneten Chloroformauszüge hinterließen einen roten Verdampfungsrückstand, der an einer 30 X 2.5-cm-Säule aus saurem Kieselgel aus Chloroform/Aceton (95 : 5) chromatographiert wurde. Beim Nachwaschen mit dem Lösungsmittel trennte sich das Reaktionsgemisch in zwei Hauptzonen. Die schneller wandernde (braungelb) enthielt eine gelbe Substanz, die aus Chloroform/Äthanol (1 : 1) in Säulen kristallisierte. IR-Spektrum und Schmp. waren mit oben beschriebenem Cyclopentadien-Derivat LXIII identisch. Ausb. 32 % d.Th.

Die langsamer wandernde Zone (rötlich gefärbt) enthielt 15 mg IXa, das durch sein IR-Spektrum identifiziert wurde. Am Kopf der Säule blieben rötliche Produkte fest hängen.

f) Abbau in Eisessig/HCl mit nachfolgender Alkalibehandlung : Wie unter c) rührte man Addukt VIII in 6o ccm Eisessig/konz. HCl (3O : 1) 2o Stdn. bei Raumtemperatur und brachte die Reaktionslösung anschließend im Vak. zur Trockene. Den dunkelbraunen Verdampfungsrückstand übergoß man mit 1oo ccm 2 n NaOH, versetzte mit dem doppelten Volumen Chloroform und schüttelte solange, bis alles Reaktionsprodukt in Lösung gegangen war.

Die gelbbraune Alkaliphase wurde noch zweimal mit je 5o ccm Chloroform extrahiert und dann in der ausreichenden Menge 2 n HCl neutralisiert. Den ausgefallenen und getrockneten rötlichen Niederschlag ließ man in Chloroform 3o Min. mit überschüss. äther. Diazomethan reagieren. Aus dem vom Lösungsmittel befreiten Methylierungsprodukt (115 mg) sublimierten im Hochvak. (15o°) die N-Methyl-naphthindazolchinone-(4.9) (XIIIa und XIIIb) ab, die nach chromatographischer Trennung [7] im IR-Spektrum mit bekannten Proben übereinstimmten. Ausb. 32 % d.Th. 26 mg unbekannte Substanz verblieben als Sublimationsrückstand.

Die vereinigten braunen Chloroformauszüge wurden neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, auf 3o ccm eingeengt und dann wie unter c) beschrieben erst an neutralem Kieselgel und dann an basischem Aluminiumoxyd chromatographiert. Das aus der gelben Hauptzone isolierte Reaktionsprodukt war in R_F-Wert, Schmp. und IR-Spektrum mit dem beschriebenen Cyclopentadien-Derivat LXIII identisch. Ausb. 43 % d.Th.

1-Acetyl-naphthindazolchinon-(4.9) (IXf)

8o mg Naphthindazolchinon-(4.9) (IXa) wurden in 2o ccm Acetanhydrid (1 ccm Pyridin enthaltend) 3o Min. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Die klare Reaktionslösung brachte man im Vak. zur Trockene und chromatographierte den gelblichen Rückstand aus Chloroform an einer 25 X 2.5-cm-Säule aus saurem Fluoreszenz-Kieselgel. Die im UV-Licht als breiter Schatten sichtbare Zone enthielt das Acetat IXf, das aus Benzol/Cyclohexan (2 : 1) in farblosen Nadeln kristallisierte und nach Hochvak.-Sublimation (13o°) sich ab 212° unter Braunfärbung zu zersetzen begann. Ausb. 82 % d.Th. IXf war im Dünnschichtchromatogramm (glutarsaures Kieselgel G, Benzol/Chloroform [4 : 1] als Laufmittel) einheitlich (R_F-Wert 0.21, Zone durch Besprühen mit alkalischer Dithionitlösung sichtbar gemacht). Es löst sich gut in Chloroform oder Benzol, schwer in Cyclohexan. Beim Erwärmen in Äthanol oder 2 n NaOH wird IXf zu IXa (bzw. seinem gelben Anion) verseift.
IR-Absorptionsmaxima : 5.66, 5.96 µ
UV-Absorptionsmaxima in Chloroform : 32o (ε = 2300), 254 (49768)

$C_{13}H_8N_2O_3$ (24o.2) x) Ber. C 64.98 H 3.36 N 11.66 CH_3CO 17.9
Gef. C 65.06 H 3.25 N 11.66 CH_3CO 18.0

x) sublimiertes Präparat

1-Acetyl-4.9-diacetoxy-naphthindazol (LXVb)

15o mg Naphthindazolchinon-(4.9) (IXa) löste man heiß in 3o ccm Acetanhydrid (1 ccm Pyridin enthaltend), fügte unter Umschütteln 0.5 g Zinkstaub hinzu und beließ 6o Min. auf dem siedenden Wasserbad. Die eigelbe Reaktionslösung wurde noch heiß filtriert, das überschüssige Acetanhydrid des Filtrats im Vak. verdampft, der ölige Rückstand in wenig Methanol gelöst und das Acetat mit 2oo ccm Wasser ausgefällt. Der gelbliche Niederschlag wog getrocknet 1oo mg. Seine Lösung in 25 ccm Chloroform/Benzol (5 : 1) filtrierte man durch eine Säule (18 X 1.8 cm) aus saurem Kieselgel. Beim Nachwaschen

mit dem Lösungsmittel trennte sich das Reaktionsgemisch in mehrere Zonen, von denen Zone 3 (von unten gezählt , farblos, im UV-Licht blau fluoreszierend) das Triacetat LXVb enthielt.

LXVb war im Dünnschichtchromatogramm (glutarsaures Kieselgel G, Benzol/Chloroform [4 : 1] als Laufmittel) einheitlich (R_F-Wert 0.14) und kristallisierte aus Methanol in farblosen Nadeln, die bei 201-202° schmolzen. Ausb. 12 % d.Th. Es löst sich gut in Chloroform oder Benzol, mäßig in Methanol und schwer in Cyclohexan. 2 n NaOH nimmt LXVb in der Wärme langsam mit gelbgrüner Farbe auf, die beim Schütteln an der Luft blaßgelb wird, Zugabe von alkalischer Dithionitlösung liefert die gelbrote Küpe von IXa.

IR-Absorptionsmaxima : 5.66, 5.76 μ

UV-Absorptionsmaxima in Cyclohexan : 370 (ε = 10606), 353 (8949), (338), 327 (5229), 312 (4493), 298 mμ

$C_{17}H_{14}N_2O_5$ (326.3) x) Ber. C 62.57 H 4.32 N 8.59 $3CH_3CO$ 39.6
Gef. C 62.42 H 4.26 N 8.75 CH_3CO 39.4

x) im Hochvak. 2 Stdn. bei 90° getrocknet.

Abbau von Addukt VIII unter acetylierenden Bedingungen

237 mg Addukt VIII wurden unter Stickstoff mit 30 ccm Acetanhydrid (1 ccm Pyridin enthaltend) versetzt, 18 Stdn. auf 40° und dann noch 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das am Boden liegende Ausgangsprodukt löste sich langsam auf, dabei war vereinzelt die Bildung von Gasblasen zu beobachten. Die gelbe Reaktionslösung brachte man im Vak. zur Trockene und filtrierte die Lösung des gelblichen Verdampfungsrückstandes in Chloroform/Benzol [4 : 1] durch eine 30 X 2.0-cm-Säule aus saurem Kieselgel. Beim Nachwaschen mit dem Lösungsmittel bildeten sich mehrere Zonen (von unten gezählt). Zone 1, blaßgelb, enthielt 1-Acetyl-naphthindazolchinon-(4.9) (IXf), das nach Hochvak.-Sublimation (130°) in Schmp., R_F-Wert, IR- und NMR-Spektrum mit oben beschriebenem Präparat identisch war. Ausb. 56 mg.

Zone 2, blaßgelb, im UV-Licht intensiv blau fluoreszierend, enthielt laut Dünnschichtchromatogramm (glutarsaures Kieselgel G, Benzol/Chloroform [4 : 1] als Laufmittel) ein Gemisch aus IXf (durch Besprühen mit alkalischer Dithionitlösung sichtbar gemacht) und seinem Leukoacetat LXVb. Ausb. 7o mg.

Man chromatographierte den Inhaltsstoff dieser Zone aus Chloroform/Benzol [3 : 1] erneut an einer Säule (22 X 1.8 cm) aus saurem Kieselgel. Der obere Teil der im UV-Licht blau fluoreszierenden Zone wurde getrennt aufgefangen. Der Verdampfungsrückstand des Eluates war chromatographisch einheitlich, er kristallisierte aus Methanol in farblosen Nadeln, die bei 200° schmolzen. Absorptions-, IR- und NMR-Spektrum waren mit denen des oben beschriebenen Leukoacetats LXVb identisch.

Ausbeuten : Ber. für IXf: 143 mg ; Gef. 86 mg (6o % d.Th.)
Ber. für LXVb: 194 mg ; Gef. 4o mg (21 % d.Th.)

Das Mengenverhältnis von IXf zu LXVb im Inhaltsstoff von Zone 2 wurde mit Hilfe der relativen Intensität der N-Acetatsignale im NMR-Spektrum der Substanz (s.Abbild. 7, S.65) ermittelt. [Lage der Signale in Deuterochloroform : IXf τ= 7.1o ; LXVb τ= 7.22]

Zone 3, gelb, im UV-Licht blaßblau fluoreszierend, enthielt 52 mg einer gelben Substanz, die im Dünnschichtchromatogramm (oxalsaures Kieselgel G, Chloroform als Laufmittel) nicht ganz einheitlich war.

IR-Absorptionsmaxima : 5.67, 5.75, (5.95) µ

Gef. [x] N 1.00 CH_3CO 33.0

[x] im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

Literaturverzeichnis

1) L.F.Fieser, M.A.Peters, J.Amer.chem.Soc. 53, 4080 (1931)
2) L.F.Fieser, J.L.Hartwell, J.Amer.chem.Soc. 57, 1479 (1935)
3) E.Bergmann, F.Bergmann, J.org.Chemistry 3, 125 (1938)
4) F.M.Dean, P.G.Jones, R.B.Morton, P.Sidisunthorn, J.chem.Soc. [London] 1963, 5336
5) H.Brockmann, E.Hieronymus, Chem.Ber. 88, 1379 (1955)
6) H.Brockmann, H.Vorbrüggen, Chem.Ber. 95, 81o (1962)
7) H.Brockmann, K.van der Merwe, A.Zeeck, Chem.Ber. 97, 2555 (1964)
8) H.Brockmann, K.van der Merwe, Naturwissenschaften 49, 13o (1962)
9) A.Zeeck, Diplomarbeit, Göttingen (1963)
1o) K.H.Schulmeyer, Dissertation, Göttingen (1965)
11) R.Pummerer, A.Pfaff, G.Riegelbauer, E.Rosenhauer, Chem.Ber. 72, 1623 (1939)
12) H.Brockmann, T.Reschke, Tetrahedron Letters [London] 1965, 4593
13) M.St.C.Flett, Characteristic Frequencies of Chemical Groups in the Infra-red, Elsevier (1963)
14) W.Ried, H.Mengler, Liebigs Ann.Chem. 678, 95 (1964)
15) L.J.Belamy, The Infra-red Spectra of Complex-Molecules, London (1959)
16) H.Brockmann, T.Reschke, A.Zeeck, in Vorbereitung (1966)
17) F.W.McLafferty, Analytic.Chem. 31, 82 (1959)
18) M.S.Newman, C.D.McCleary, J.Amer.chem.Soc. 63, 1537 (1941)
19) M.S.Newman, K.G.Ihrman, J.Amer.chem.Soc. 8o, 3652 (1958)
2o) W.H.Bonner, J.Amer.chem.Soc. 85, 439 (1963)
21) M.S.Newman, C.W.Muth, J.Amer.chem.Soc. 73, 4627 (1951)
22) H.A.Staab, Chem.Ber. 89, 1927 (1956)
W.Otting, Chem.Ber. 89, 194o (1956)
23) L.Wolff, Liebigs Ann.Chem. 399, 274 (1913)

24) L.Wolff, Liebigs Ann.Chem. 394, 68 (1912)
25) Th.Zincke, A.Breuer, Liebigs Ann.Chem. 226, 23 (1884)
26) M.M.Shemyakin, L.A.Shchukina, Quart.Rev. X, 261 (1956)
27) B.S.Thyagarajan, Chem.Reviews 58, 439 (1958)
28) P.T.Speakman, W.A.Waters, J.chem.Soc.[London] 1955, 4o
29) F.M.Dean, P.G.Jones, J.chem.Soc.[London] 1963, 5342
3o) H.Brockmann, G.Budde, Chem.Ber. 86, 432 (1953)
31) C.A.Grob, W.Baumann, Helv.chim.Acta 38, 594 (1955)
32) R.M.Silverstone, G.C.Bassler, Spectrometric Identification of Org. Compounds (1963)
33) W.C.Howell, M.Ktenas, J.M.MacDonald, Tetrahedron Letters[London] 1719 (1964)
34) D.V.Banthorpe, Elimination Reactions, Elsevier (1963)
35) P.Boldt, H.Lackner, Chemie-Ing.-Techn. 35, 7o7 (1963)

Lebenslauf

Am 31. März 1939 wurde ich, Axel Zeeck, in Rummelsburg/Pom. als viertes Kind des Textilkaufmanns Günther Zeeck und seiner Ehefrau Gertrude, geb. Haufschild, geboren.

Nach der Flucht im Jahre 1945 bauten sich meine Eltern in Plön (Schleswig-Holstein) eine neue Existenz auf. Ich verbrachte dort die Jahre meiner Jugend. Ostern 1946 wurde ich eingeschult, legte Ostern 1951 die Aufnahmeprüfung zum staatlichen Internatsgymnasium Schloß Plön ab und erwarb an der gleichen Schule im Februar 1958 das Zeugnis der Reife.

Im Sommersemester 1958 begann ich an der Georg-August-Universität zu Göttingen mit dem Studium der Chemie. Nach Abschluß der Grundpraktika bestand ich am 3.11.1961 das Diplomvorexamen. Nach Beendigung eines Zusatzpraktikums für Organiker fertigte ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Brockmann in der Zeit von Januar 1962 bis März 1963 im Organisch-Chemischen Institut eine Diplomarbeit an mit dem Titel : " Zum Diazomethanabbau von Actinorhodin und Bis-α-naphthochinon ".

Am 9.5.1963 legte ich vor einem Prüfungsausschuß der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Seitdem arbeitete ich ebenfalls unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Brockmann an der vorliegenden Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren :

Prof.Dr. H.Brockmann, Prof.Dr. W.Lüttke, Prof.Dr. B.Franck, Prof.Dr. E.U.Franck, Prof. Dr. O.Glemser, Prof.Dr. R.Hilsch, Prof.Dr. W.Jost, Prof.Dr. H.Musso, Prof.Dr. M.Schäfer, Prof.Dr. H.G.Schlegel, Prof.Dr. A.Schneider, Prof.Dr. H.Strehlow, Prof.Dr. G.Wagner, Prof.Dr. J.Zemann und die Herren Privatdozenten Dr.P.Boldt und Dr.G.Spiteller.